

Akemi Kai Heldwein
Milena Neves Sampaio
Izabella Cristina de Sousa da Silva
Thais Ranielle Souza de Oliveira



Pênfigo Bolhoso:

Bases Clínicas, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas Atuais



Pênfigo Bolhoso:

Bases Clínicas, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas Atuais

Akemi Kai Heldwein
Milena Neves Sampaio
Izabella Cristina de Sousa da Silva
Thais Ranielle Souza de Oliveira



Pênfigo Bolhoso:

Bases Clínicas, Diagnóstico e Abordagens Terapêuticas Atuais

Direção Editorial

Prof.º Dr. Adriano Mesquita Soares

Autoras

Akemi Kai Heldwein

Milena Neves Sampaio

Izabella Cristina de Sousa da Silva

Prof.ª Dr.ª Thais Ranielle Souza de Oliveira

Capa

AYA Editora©

Revisão

As Autoras

Conselho Editorial

Prof.º Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva (UNIDAVI)

Prof.ª Dr.ª Adriana Almeida Lima (UEA)

Prof.º Dr. Aknaton Toczec Souza (UCPEL)

Prof.º Dr. Alaerte Antonio Martelli Contini (UFGD)

Prof.º Dr. Argemiro Midonês Bastos (IFAP)

Prof.º Dr. Carlos Eduardo Ferreira Costa (UNITINS)

Prof.º Dr. Carlos López Noriega (USP)

Prof.ª Dr.ª Claudia Flores Rodrigues (PUCRS)

Prof.ª Dr.ª Daiane Maria de Genaro Chioli (UTFPR)

Prof.ª Dr.ª Danyelle Andrade Mota (IFPI)

Prof.ª Dr.ª Déa Nunes Fernandes (IFMA)

Prof.ª Dr.ª Déborah Aparecida Souza dos Reis (UEMG)

Prof.º Dr. Denison Melo de Aguiar (UEA)

Prof.º Dr. Emerson Monteiro dos Santos (UNIFAP)

Prof.º Dr. Gilberto Zammar (UTFPR)

Prof.º Dr. Gustavo de Souza Preussler (UFGD)

Prof.ª Dr.ª Helenadja Santos Mota (IF Baiano)

Prof.ª Dr.ª Heloísa Thaís Rodrigues de Souza (UFS)

Prof.ª Dr.ª Ingridi Vargas Bortolaso (UNISC)

Prof.ª Dr.ª Jéssyka Maria Nunes Galvão (UFPE)

Prof.º Dr. João Luiz Kovaleski (UTFPR)

Prof.º Dr. João Paulo Roberti Junior (UFRR)

Prof.º Dr. José Enildo Elias Bezerra (IFCE)

Executiva de Negócios

Ana Lucia Ribeiro Soares

Produção Editorial

AYA Editora©

Imagens de Capa

br.freepik.com

Área do Conhecimento

Ciências da Saúde

Prof.º Dr. Luiz Flávio Arreguy Maia-Filho (UFRPE)
Prof.ª Dr.ª Marcia Cristina Nery da Fonseca Rocha Medina (UEA)
Prof.ª Dr.ª Maria Gardênia Sousa Batista (UESPI)
Prof.º Dr. Myller Augusto Santos Gomes (UTFPR)
Prof.º Dr. Pedro Fauth Manhães Miranda (UEPG)
Prof.º Dr. Rafael da Silva Fernandes (UFRA)
Prof.º Dr. Raimundo Santos de Castro (IFMA)
Prof.ª Dr.ª Regina Negri Pagani (UTFPR)
Prof.º Dr. Ricardo dos Santos Pereira (IFAC)
Prof.º Dr. Rômulo Damasclin Chaves dos Santos (ITA)
Prof.ª Dr.ª Silvia Gaia (UTFPR)
Prof.ª Dr.ª Tânia do Carmo (UFPR)
Prof.º Dr. Ygor Felipe Távora da Silva (UEA)

Conselho Científico

Prof.º Me. Abraão Lucas Ferreira Guimarães (CIESA)
Prof.ª Dr.ª Andreia Antunes da Luz (UniCesumar)
Prof.º Dr. Clécio Danilo Dias da Silva (UFRGS)
Prof.ª Ma. Denise Pereira (FASU)
Prof.º Dr. Diogo Luiz Cordeiro Rodrigues (UFPR)
Prof.º Me. Ednan Galvão Santos (IF Baiano)
Prof.ª Dr.ª Eliana Leal Ferreira Hellvig (UFPR)
Prof.º Dr. Fabio José Antonio da Silva (HONPAR)
Prof.ª Ma. Jaqueline Fonseca Rodrigues (FASF)
Prof.ª Dr.ª Karen Fernanda Bortoloti (UFPR)
Prof.ª Dr.ª Leozenir Mendes Betim (FASF)
Prof.ª Dr.ª Lucimara Glap (FCSA)
Prof.ª Dr.ª Maria Auxiliadora de Souza Ruiz (UNIDA)
Prof.º Dr. Milson dos Santos Barbosa (UniOPET)
Prof.ª Dr.ª Pauline Balabuch (FASF)
Prof.ª Dr.ª Rosângela de França Bail (CESCAGE)
Prof.º Dr. Rudy de Barros Ahrens (FASF)
Prof.º Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares (UFPI)
Prof.ª Dr.ª Silvia Aparecida Medeiros Rodrigues (FASF)
Prof.ª Dr.ª Sueli de Fátima de Oliveira Miranda Santos (UTFPR)
Prof.ª Dr.ª Tássia Patrícia Silva do Nascimento (UEA)
Prof.ª Dr.ª Thaisa Rodrigues (IFSC)

O conteúdo deste livro foi enviado pelas autoras para publicação em acesso aberto, sob os termos e condições da Licença de Atribuição Creative Commons 4.0 Internacional **(CC BY 4.0)**. Este livro, incluindo todas as ilustrações, informações e opiniões nele contidas, é resultado da criação intelectual exclusiva das autoras, que detêm total responsabilidade pelo conteúdo apresentado. As informações e interpretações aqui expressas refletem unicamente as perspectivas e visões pessoais das autoras e não representam, necessariamente, a opinião ou posição da editora. A função da editora foi estritamente técnica, limitando-se aos serviços de diagramação e registro da obra, sem qualquer interferência ou influência sobre o conteúdo ou opiniões apresentadas. Quaisquer questionamentos, interpretações ou inferências decorrentes do conteúdo deste livro devem ser direcionados exclusivamente às autoras.

H4745 Heldwein, Akemi Kai

Pênfigo bolhoso: bases clínicas, diagnóstico e abordagens terapêuticas atuais[recurso eletrônico]./ Akemi Kai Heldwein...[et al.]. -- Ponta Grossa: Aya, 2025. 39 p.

Inclui biografia

Inclui índice

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-5379-899-1

DOI: 10.47573/aya.5379.1.431

I. Doenças autoimunes - Pacientes . II. Sampaio, Milena Neves. III. Silva, Izabella Cristina de Sousa da. III. Oliveira, Thais Ranielle Souza de. IV. Título.

CDD: 616.978

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Bruna Cristina Bonini - CRB 9/1347

International Scientific Journals Publicações de Periódicos e Editora LTDA

AYA Editora©

CNPJ: 36.140.631/0001-53

Fone: +55 42 3086-3131

WhatsApp: +55 42 99906-0630

E-mail: contato@ayaeditora.com.br

Site: <https://ayaeditora.com.br>

Endereço: Rua João Rabello Coutinho, 557
Ponta Grossa - Paraná - Brasil
84.071-150

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	8
CAPÍTULO I - PÊNFIGO BOLHOSO: BASES CLÍNICAS, ETIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES	10
Conceito e Epidemiologia do Pênfigo Bolhoso	10
Etiopatogenia e Mecanismos Imunológicos	11
Manifestações Clínicas e Formas de Apresentação	13
Classificação e Diagnóstico Diferencial	15
CAPÍTULO II- DIAGNÓSTICO DO PÊNFIGO BOLHOSO: ABORDAGEM CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E IMUNOLÓGICA	17
Abordagem Clínica: Anamnese e Exame Físico	17
Exames Laboratoriais e Histopatológicos	19
Imunofluorescência Direta e Indireta	20
Critérios Diagnósticos Atualizados	21
Diagnóstico Diferencial com Outras Dermatoses Bolhosas	21
CAPÍTULO III- ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO PÊNFIGO BOLHOSO: TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E NOVAS TERAPIAS.....	23
Princípios Gerais do Tratamento	23
Corticosteroides Sistêmicos e Tópicos	23
Imunossupressores e Imunobiológicos	24
Abordagem Multidisciplinar e Cuidados com a Pele	25
Novas Terapias em Estudo	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
Uso de Inteligência Artificial na Elaboração do Estudo	27
REFERÊNCIAS	28
ANEXO 1 - FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO	30
SOBRE AS AUTORAS	33
ÍNDICE REMISSIVO	35

APRESENTAÇÃO

O pênfigo bolhoso é uma doença bolhosa autoimune de grande impacto clínico e epidemiológico, que vem assumindo crescente relevância tanto no cenário mundial quanto no Brasil. Trata-se da doença bolhosa autoimune mais frequente nos países industrializados, acometendo sobretudo pacientes idosos, frequentemente portadores de múltiplas comorbidades. O envelhecimento populacional, a maior sobrevida de indivíduos com doenças crônicas e o uso cada vez mais amplo de determinados medicamentos têm contribuído para o aumento de sua incidência.

No Brasil, ainda que os estudos epidemiológicos sejam escassos, observa-se que a doença está presente em diferentes regiões, desafiando a capacidade diagnóstica e terapêutica dos serviços de saúde. Mundialmente, há uma tendência de maior reconhecimento clínico do pênfigo bolhoso, acompanhada pelo avanço de novas abordagens terapêuticas, que incluem imunobiológicos e terapias-alvo, capazes de modificar o prognóstico e oferecer melhores perspectivas de qualidade de vida aos pacientes.

Nesse contexto, destaca-se a importância de publicações que atualizem e aprofundem o conhecimento sobre a doença, reunindo as bases clínicas, diagnósticas e terapêuticas mais recentes. O presente estudo contribui para preencher essa lacuna, oferecendo aos estudantes, profissionais e pesquisadores da área médica um material de referência que dialoga com as melhores evidências científicas disponíveis.

Este livro é resultado de um processo formativo que integra ensino, pesquisa e monitoria acadêmica. A iniciativa nasceu da monitoria de Iniciação Científica coordenada pela aluna Ake-mi Kai Heldwein, que reuniu colegas estudantes Izabella Cristina de Sousa da Silva e Milena Neves Sampaio para compor a equipe de autoras, sob minha orientação. Essa experiência

evidencia a relevância da monitoria como espaço de produção de conhecimento, estimulando a autonomia acadêmica, a capacidade investigativa e o trabalho colaborativo entre estudantes.

Outro aspecto que merece destaque é a transparência no uso de tecnologias emergentes. Ao longo da elaboração do estudo, recursos de Inteligência Artificial foram utilizados exclusivamente de forma ética e instrumental, com finalidade restrita à formatação do manuscrito, revisão gramatical e padronização de referências bibliográficas. Todas as análises clínicas, sínteses de conteúdo e reflexões foram conduzidas pelas autoras, garantindo a integridade científica e a originalidade intelectual do trabalho. Essa prática está em consonância com as diretrizes atuais de integridade acadêmica e demonstra o compromisso da equipe com a responsabilidade no uso de ferramentas digitais.

Assim, o material que ora se apresenta é fruto de uma produção colaborativa, ética e inovadora, que alia rigor científico, consciência tecnológica e compromisso com a formação acadêmica. Espera-se que esta publicação possa não apenas contribuir para o avanço do conhecimento sobre o pênfigo bolhoso, mas também inspirar novas experiências de aprendizagem ativa e produção científica no âmbito da Medicina.

Boa leitura!

CAPÍTULO I - PÊNFIGO BOLHOSO: BASES CLÍNICAS, ETIOPATOGENIA E MANIFESTAÇÕES

Conceito e Epidemiologia do Pênfigo Bolhoso

O pênfigo bolhoso (BP) é a doença bolhosa autoimune mais comum em países industrializados, afetando predominantemente a população idosa. Nos últimos anos, sua incidência tem apresentado aumento, provavelmente em decorrência do envelhecimento populacional e do crescimento na prescrição de determinados medicamentos. A idade média de início da BP é de 78 anos, e, devido à maior incidência com o avanço da idade, os pacientes frequentemente apresentam múltiplas comorbidades (Huttelmaier, Benoit & Goebeler, 2023).

As comorbidades são comuns em pacientes com BP e podem dificultar o manejo e o tratamento da doença. A associação entre pênfigo bolhoso e doenças neurológicas e psiquiátricas, como demência e doença de Parkinson, é bem estabelecida e confirmada por diversos estudos de caso-controle. Curiosamente, esses estudos não mostraram um risco significativamente aumentado de depressão, e foi levantada a hipótese de que os resultados contraditórios podem estar relacionados à indução de transtornos psiquiátricos, como a depressão, pelo uso de esteroides no tratamento da BP. Além disso, a associação entre BP e esquizofrenia ocorreu predominantemente em pacientes do sexo feminino (Huttelmaier *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, novas relações entre o pênfigo bolhoso e outras doenças autoimunes, assim como com doenças inflamatórias da pele, foram reportadas. Um estudo populacional realizado em Taiwan identificou que as doenças neurológicas mais comumente associadas à BP foram acidente vascular cerebral (36,8%), demência (17,7%), doença de Parkinson (11,9%) e epilepsia (5,8%). Ainda, a esclerose múltipla (EM) foi identificada como o fator de risco mais forte para o desenvolvimento do pênfigo bolhoso, sendo essa relação bem consolidada (Huttelmaier *et al.*, 2023).

Entre os fatores de risco para aumento da mortalidade nessa população, destacam-se idade acima de 70 anos, sem histórico prévio de hipertensão, doença cardiovascular, doença renal e uso de diuréticos (Amber & Hertl, 2018; Huttelmaier *et al.*, 2023). Quando comparado a outras doenças bolhosas autoimunes, como o pênfigo, o pênfigo bolhoso apresenta o maior risco para o desenvolvimento de hipertensão, diabetes e doença cardiovascular (Huttelmaier *et al.*, 2023).

Por fim, destaca-se que a prevalência de psoríase é significativamente maior em pacientes com BP. Além disso, indivíduos com diagnóstico prévio de dermatite atópica ou rinite alérgica apresentam risco aumentado para o desenvolvimento subsequente de pênfigo bolhoso (Huttelmaier *et al.*, 2023; Fairley, Chang, Kumar & Giudice, 2021; Charlesworth; Abdat & Rosmarin, 2021).

Etiopatogenia e Mecanismos Imunológicos

O pênfigo bolhoso (PB) é caracterizado pela produção de autoanticorpos que atacam proteínas essenciais da junção entre a derme e a epiderme, sobretudo a proteína BP-180. Essa proteína é fundamental para manter a integridade da pele porque fixa os queratinócitos à membrana basal (Failey *et al.*, 2021; Pathology outlines, 2025). Acredita-se que os autoanticorpos IgG

direcionados contra o BP-180 sejam o principal agente patogênico da doença. No entanto, a maioria dos pacientes com PB também produz autoanticorpos da classe IgE contra essa mesma proteína e os níveis séricos de IgE costumam estar elevados. Essa participação da IgE se conecta a um perfil imunológico do tipo Th-2 característico de respostas alérgicas. Esse padrão é frequentemente acompanhado por eosinofilia e por processos inflamatórios que intensificam o quadro clínico (Failey *et al.*, 2021).

Além do BP-180, a proteína BP-230 também desempenha papel importante na patogênese do PB. Ela possui diferentes isoformas. A BP-230-e, presente na epiderme, conecta os hemidesmossomos aos filamentos de queratina. Já a BP-230-a, encontrada no sistema nervoso, atua na organização dos microtúbulos nos neurônios. Estudos mostram que pacientes com esclerose múltipla podem desenvolver autoanticorpos contra a isoforma neuronal da BP-230. Isso ocorre porque a degeneração dos nervos expõe essas proteínas ao sistema imunológico e desencadeia uma resposta autoimune que pode “cruzar” para a isoforma epitelial, contribuindo para o desenvolvimento do PB. A presença de autoanticorpos contra BP-230 é mais frequente em quadros com doenças neuropsiquiátricas, sugerindo um elo patogênico neurocutâneo (Huttelmaier *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante é a associação do PB com outras doenças inflamatórias e autoimunes da pele, como psoríase, dermatite atópica, rinite alérgica e asma. Pacientes com PB, por exemplo, apresentam níveis elevados de autoanticorpos anti-T-PO, o que pode indicar uma predisposição imunológica compartilhada. Na psoríase, o comprometimento da membrana basal facilita a formação de autoanticorpos. Há também mecanismos comuns, como a inflamação mediada por neutrófilos e o papel de citocinas como IL-1 e IL-17. Além disso, certos medicamentos usados no tratamento da psoríase podem precipitar o surgimento do PB (Failey *et al.*, 2021; Charlesworth *et al.*, 2021).

Assim, o pênfigo bolhoso se revela como uma doença complexa, na qual mecanismos autoimunes, inflamatórios e até

neurológicos se entrelaçam. Isso reforça a importância de compreender suas múltiplas interações para um manejo mais eficaz.

Manifestações Clínicas e Formas de Apresentação

Pacientes com PB geralmente apresentam placas urticariformes, vesículas, bolhas e erosões. O prurido intenso é um sintoma frequente e, em aproximadamente 20% dos casos, ele pode ser a queixa principal. Nessa situação, costuma vir acompanhado de nódulos não bolhosos semelhantes aos do prurigo. Em apresentações mais graves, as membranas mucosas também podem ser comprometidas (Kirtschig, Middleton, Bennett & Murrell, 2019; Zanella *et al.*, 2011).

O início do quadro é marcado pelo aparecimento de placas urticariformes, que resultam de edema dérmico associado a infiltração eosinofílica da derme superior, fenômeno chamado espongiose eosinofílica. Nesse estágio inicial, as bolhas ainda podem estar ausentes ou em pequeno número. Com a progressão da doença, surgem vesículas tensas e cheias de líquido, que histologicamente correspondem a uma separação da pele na zona da membrana basal (ZMB). Nessa fase, é possível observar um infiltrado perivascular superficial e profundo composto por eosinófilos, linfócitos, mastócitos e neutrófilos (Failey *et al.*, 2021). A apresentação clínica característica está exemplificada na fotografia da Figura 1.

Figura 1 - Bolhas tensas, com conteúdo seroso, sob a pele.



Fonte: Anais Brasileiros de Dermatologia, São Paulo, v. 86, n. 2, p. 355-358, abr. 2011

O exame histológico sequencial da pele de pacientes com PB durante o desenvolvimento de lesões individuais demonstrou que a degranulação dos mastócitos é o evento mais precoce identificável. Em seguida, ocorre infiltração linfocítica e posterior migração de eosinófilos e neutrófilos para a lesão. A presença de eotaxina e triptase no fluido das bolhas confirma a degranulação dos mastócitos. Experimentalmente, a triptase demonstrou capacidade de provocar separação entre epiderme e derme (Failey *et al.*, 2021).

Os níveis totais de IgE circulante estão elevados em cerca de 70% dos pacientes com PB não tratados. Além disso, autoanticorpos da classe IgE contra o BP-180 são detectados em aproximadamente 90% desses casos. Basófilos isolados do sangue periférico de pacientes com PB não tratados foram observados desgranulando após exposição ao BP-180 recombinante (Failey *et al.*, 2021).

Depósitos de imunoglobulinas e de C3 ao longo da ZMB da pele reforçam a base imunológica da PB. Esses achados foram acompanhados pela identificação pioneira de anticorpos anti-ZMB no soro de pacientes com a doença (Pathology Outlines, 2025).

Classificação e Diagnóstico Diferencial

O pênfigo bolhoso (PB) é tradicionalmente classificado de acordo com o padrão clínico e a distribuição das lesões. A forma clássica é a mais comum, caracterizada pela presença de bolhas tensas sobre base eritematosa ou pele aparentemente normal, geralmente acompanhadas de prurido intenso. Há também formas atípicas, como a variante nodular, que pode simular prurigo nodular crônico, e a forma vesicular, com bolhas menores que lembram dermatite herpetiforme. Algumas apresentações iniciais se limitam a placas urticariformes persistentes, sem formação de bolhas evidentes, o que pode retardar o diagnóstico (Huttelmaier *et al.*, 2023; Failey *et al.*, 2021).

O diagnóstico do PB exige uma abordagem que combine avaliação clínica e confirmação laboratorial. A biópsia de pele perilesional para exame histopatológico geralmente mostra bolha subepidérmica com infiltrado rico em eosinófilos. Já a imunofluorescência direta (IFD) é considerada padrão-ouro, revelando depósitos lineares de IgG e/ou C3 ao longo da zona da membrana basal. A imunofluorescência indireta (IFI) e o ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de autoanticorpos anti-BP180 e anti-BP230 são úteis para confirmar o diagnóstico e monitorar a atividade da doença (Failey *et al.*, 2021; Kridin & Ludwig, 2022).

O diagnóstico diferencial do PB é amplo, pois várias dermatoses bolhosas compartilham características clínicas semelhantes. Entre elas estão o pênfigo vulgar, que se diferencia por apresentar bolhas flácidas e acantólise suprabasal na histologia; a epidermólise bolhosa adquirida, que envolve autoanticorpos contra o colágeno tipo VII; e a dermatite herpetiforme, marcada por vesículas agrupadas e intensa relação com doença celíaca. Outras condições como a doença bolhosa por IgA linear, o lúpus eritematoso bolhoso e reações adversas graves a medicamentos (como a necrólise epidérmica tóxica) também devem ser consideradas. Uma avaliação detalhada, associada a exames específicos, é essencial para distinguir o PB dessas outras doenças e garantir o tratamento adequado (Kirtschig *et al.*, 2019; Charlesworth *et al.*, 2021).

Além disso, é importante reconhecer que o PB pode coexistir com outras condições inflamatórias ou autoimunes, o que pode modificar a sua apresentação e dificultar o diagnóstico. Casos associados a psoríase, dermatite atópica e doenças neurológicas, por exemplo, podem apresentar padrões clínicos menos típicos, reforçando a necessidade de manter um alto grau de suspeição diagnóstica (Huttelmaier *et al.*, 2023).

CAPÍTULO II- DIAGNÓSTICO DO PÊNFIGO BOLHOSO: ABORDAGEM CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E IMUNOLÓGICA

Abordagem Clínica: Anamnese e Exame Físico

A anamnese no pênfigo bolhoso deve ser minuciosa, pois o início da doença pode se apresentar de forma sutil, com prurido intenso e lesões que nem sempre são as clássicas bolhas tensas (Zanella *et al.*, 2011; Pathology Outlines, 2025). É importante investigar o tempo de evolução, de início frequentemente insidioso, com prurido intenso que pode persistir por semanas ou meses antes de qualquer bolha visível; localização das lesões, geralmente nas dobras cutâneas, como axilas, região inguinal, abdome inferior e partes internas das coxas, podendo afetar também o tronco (Huttelmaier, Benoit & Goebeler, 2023); presença de comorbidades; histórico de doenças autoimunes; uso de medicamentos e possíveis fatores desencadeantes, como infecções ou exposição a novos fármacos (Kridin; Ludwig, 2022; Fairley *et al.*, 2021).

Além disso, deve-se explorar sintomas sistêmicos que possam indicar envolvimento mucoso ou outras manifestações atípicas. O exame físico deve ser detalhado e incluir a inspeção completa da pele, buscando placas urticariformes, vesículas,

bolhas tensas e erosões (Bibliomed, 2025; Kirtschig *et al.*, 2019). O conteúdo das bolhas é geralmente seroso, podendo tornar-se hemorrágico em alguns casos (Amber; Hertl, 2018). Erosões e crostas aparecem nas áreas onde as bolhas se romperam. Ao contrário de outras dermatoses bolhosas, como o pênfigo vulgar, o sinal de Nikolsky costuma ser negativo no pênfigo bolhoso, o que auxilia no diagnóstico diferencial (Pathology Outlines, 2025). A evolução após a ruptura de bolha pode ser observada na figura 2.

Figura 2 - Evolução de lesão no penfigoide bolhoso após ruptura da bolha, evidenciando área eritematosa recoberta parcialmente por crostas sero-hemáticas, com bordas irregulares e restos do teto bolhoso, sem ulceração profunda.



Fonte: BIBLIOMED

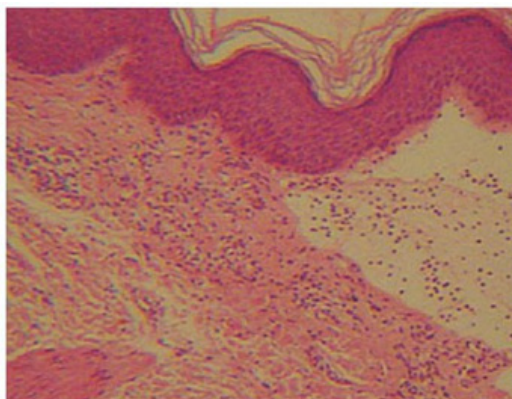
A avaliação das mucosas é fundamental, visto que elas podem estar acometidas em casos mais avançados ou graves. Em alguns pacientes, as lesões podem se assemelhar a outras dermatoses, como prurigo nodular, o que reforça a necessidade de atenção às características clínicas e evolução das lesões (Abdat *et al.*, 2022). A presença de prurido intenso e a idade avançada do paciente são pistas importantes para a suspeita clínica do PB (Huttelmaier *et al.*, 2023).

Exames Laboratoriais e Histopatológicos

O exame laboratorial não é diagnóstico por si só, mas auxilia na avaliação geral do paciente, especialmente na identificação de comorbidades e monitoramento de efeitos adversos das terapias (Huttelmaier *et al.*, 2023).). O hemograma pode revelar eosinofilia, comum em muitos casos (Fairley *et al.*, 2021). Testes bioquímicos são necessários para avaliar função renal e hepática, especialmente antes de iniciar imunossupressores (Amber; Hertl, 2018; Kridin; Ludwig, 2022).

A biópsia de pele para exame histopatológico deve ser feita em lesão recente, preferencialmente em área perilesional, para melhor visualização da alteração característica: a formação de bolha subepidérmica associada a infiltrado inflamatório rico em eosinófilos (Pathology Outlines, 2025; Zanella *et al.*, 2011). A presença dessa imagem histológica, embora sugestiva, não é exclusiva do PB, por isso precisa ser correlacionada com os achados imunológicos (Kirtschig *et al.*, 2019; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021) (Figura 3).

Figura 3 - Histopatologia da bolha em uma clivagem subepidérmica, com infiltrado de polimorfonucleares e linfócitos.



Fonte: Anais Brasileiros de Dermatologia, São Paulo, v. 86, n. 2, p. 355-358, abr. 2011

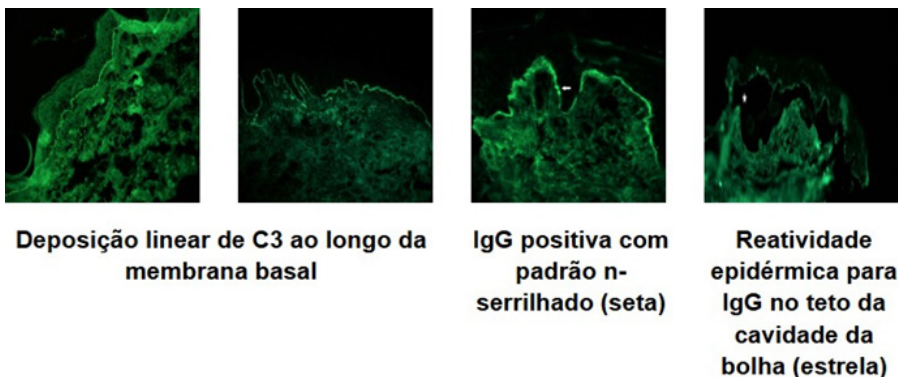
Imunofluorescência Direta e Indireta

A imunofluorescência direta (IFD) é o exame padrão-ouro para confirmação do PB. Realizada em pele perilesional, ela evidencia depósitos lineares e homogêneos de IgG e complemento (C3) ao longo da membrana basal (PATHOLOGY OUTLINES, 2025; KIRTSCHIG *et al.*, 2019). Essa imagem é altamente característica e auxilia na distinção do PB de outras dermatoses bolhosas (FAIRLEY *et al.*, 2021).

A imunofluorescência indireta (IFI), por sua vez, é realizada em amostras de soro, buscando detectar autoanticorpos circulantes contra componentes da junção dermoepidérmica. Embora útil, a IFI pode apresentar resultados negativos em alguns casos, o que não exclui o diagnóstico (Zanella *et al.*, 2011). Atualmente, os testes sorológicos por ELISA para os autoanticorpos anti-BP180 e anti-BP230 são largamente empregados, proporcionando maior sensibilidade e especificidade, além de permitirem o monitoramento da atividade da doença e da resposta ao tratamento (Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021; Kridin; Ludwig, 2022).

A imagem típica desses depósitos pode ser observada na Figura 4.

Figura 4: Imagens de imunofluorescência, por Randie H. Kim, MD, Ph.D.



Fonte: Pathology Outlines

Critérios Diagnósticos Atualizados

Os critérios atuais para o diagnóstico do PB baseiam-se na combinação da avaliação clínica, histopatológica e imunológica (Huttelmaier *et al.*, 2023).; Kirtschig *et al.*, 2019). A presença de bolhas tensas em paciente idoso com prurido, associada à biópsia com bolha subepidérmica e infiltrado eosinofílico, junto com imunofluorescência direta positiva para IgG e C3 na membrana basal, é suficiente para confirmar o diagnóstico (Pathology Outlines, 2025; Fairley *et al.*, 2021). O suporte sorológico, especialmente com a detecção dos anticorpos anti-BP180 por ELISA, reforça a confirmação e permite acompanhamento da atividade da doença (Kridin; Ludwig, 2022; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021).

Além disso, os critérios reconhecem que formas atípicas sem bolhas evidentes, mas com quadro clínico sugestivo e achados imunológicos compatíveis, também devem ser consideradas como PB, evitando atrasos no diagnóstico e tratamento (Zanella *et al.*, 2011; Amber; Hertl, 2018).

Diagnóstico Diferencial com Outras Dermatoses Bolhosas

O diagnóstico diferencial do pênfigo bolhoso é bastante amplo e requer atenção cuidadosa, pois várias outras dermatoses bolhosas podem apresentar manifestações clínicas semelhantes (Huttelmaier *et al.*, 2023; Kirtschig *et al.*, 2019).

Entre as condições que devem ser consideradas está o pênfigo vulgar, que se diferencia por apresentar bolhas flácidas e erosões dolorosas, além de acantólise suprabasal ao exame histológico (Pathology Outlines, 2025). Outra doença importante no diagnóstico diferencial é a epidermólise bolhosa adquirida, caracterizada pela presença de autoanticorpos contra o colágeno tipo VII e bolhas mais profundas, frequentemente localiza-

das em áreas sujeitas a trauma (Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021).

A dermatite herpetiforme, por sua vez, se manifesta por vesículas agrupadas e intensamente pruriginosas, estando fortemente associada à doença celíaca, além de apresentar

depósitos granulares de IgA na imunofluorescência direta (Fairley *et al.*, 2021). A doença bolhosa por IgA linear é uma variante que também deve ser considerada, pois mostra depósitos lineares de IgA na membrana basal, diferenciando-se do pênfigo bolhoso pela classe de imunoglobulina envolvida (Amber; Hertl, 2018). Além dessas, os lúpus eritematoso bolhoso e as reações bolhosas induzidas por medicamentos podem mimetizar o quadro clínico do pênfigo bolhoso, porém apresentam achados imunológicos e histológicos distintos (Zanella *et al.*, 2011; Kridin; Ludwig, 2022). Essa diferenciação é fundamental para garantir a escolha adequada do tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes.

A integração desses achados clínicos, histopatológicos e imunológicos confirma o diagnóstico do pênfigo bolhoso. As etapas podem ser visualizadas de forma esquemática no fluxograma (ver Anexo 1).

CAPÍTULO III- ABORDAGEM TERAPÊUTICA DO PÊNFIGO BOLHOSO: TRATAMENTOS CONVENCIONAIS E NOVAS TERAPIAS

Princípios Gerais do Tratamento

O manejo terapêutico do pênfigo bolhoso fundamenta-se na supressão da resposta autoimune subjacente e na prevenção de complicações infecciosas e metabólicas (Huttelmaier; Benoit; Goebeler, 2023; Joly *et al.*, 2017). Considerando que a doença acomete predominantemente indivíduos idosos, o plano terapêutico deve ser cuidadosamente individualizado, ponderando-se a extensão das lesões, a velocidade de progressão, o estado funcional do paciente e a presença de comorbidades (Huttelmaier; Benoit; Goebeler, 2023; Kridin; Ludwig, 2022). O objetivo principal é alcançar a remissão clínica com a menor toxicidade possível, promovendo controle inflamatório eficaz e redução sustentada de lesões bolhosas e pruriginosas (Fairley *et al.*, 2021; Abdat *et al.*, 2022)

Corticosteroides Sistêmicos e Tópicos

Os corticosteroides representam a espinha dorsal do tratamento de primeira linha (Kirtschig *et al.*, 2019; Amber; Hertl, 2018). Em apresentações extensas, os corticosteroides sistêmicos, como a prednisona, são instituídos em doses iniciais de

0,5 a 1 mg/kg/dia. A resposta clínica, geralmente observada nas primeiras semanas, permite posterior redução progressiva da dose. Entretanto, a toxicidade cumulativa associada ao uso prolongado, especialmente em pacientes senis, impõe a necessidade de monitoramento rigoroso e estratégias poupadoras (Joly *et al.*, 2017; Kridin; Ludwig, 2022).

Nas formas leves ou localizadas da doença, a aplicação de corticosteroides tópicos de alta potência, como o propionato de clobetasol 0,05%, especialmente em regime oclusivo, mostrou-se eficaz em ensaios clínicos, apresentando resultados comparáveis ao uso sistêmico, com significativa redução de eventos adversos (Kirtschig *et al.*, 2019; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021).

Imunossupressores e Imunobiológicos

A terapêutica imunossupressora adjuvante visa reduzir a dose cumulativa de corticosteroides e manter a remissão clínica (Amber; Hertl, 2018; Kridin; Ludwig, 2022). Os agentes mais utilizados incluem azatioprina, micofenolato de mofetila e, em menor escala, metotrexato, cuja escolha é orientada por fatores clínico-laboratoriais, como função hepática e renal, perfil hematológico e custo-efetividade (Amber; Hertl, 2018; Kridin; Ludwig, 2022). Nos casos refratários ou de contraindicação às terapias convencionais, os imunobiológicos emergem como opções terapêuticas de alto impacto (Joly *et al.*, 2017; Abdat *et al.*, 2022; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021). O rituximabe, anticorpo monoclonal anti-CD20, mostrou-se eficaz em promover remissão duradoura, com significativa redução da atividade da doença e da necessidade de corticosteroides (Joly *et al.*, 2017; Abdat *et al.*, 2022). Ensaios clínicos randomizados validaram sua segurança e eficácia, consolidando sua posição como agente de segunda linha ou primeira linha em casos graves (Joly *et al.*, 2017; Abdat *et al.*, 2022). O dupilumabe, que bloqueia as vias inflamatórias mediadas por IL-4 e IL-13, é uma abordagem inovadora atualmente em estudo, com relatos promissores em subgrupos

específicos de pacientes (Abdat *et al.*, 2022; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021).

Abordagem Multidisciplinar e Cuidados com a Pele

A complexidade do manejo do pênfigo bolhoso demanda abordagem integrada e multidisciplinar, envolvendo dermatologistas, clínicos, farmacêuticos, nutricionistas e equipe de enfermagem especializada (Huttelmaier; Benoit; Goebeler, 2023; Bibliomed, 2025).

Cuidados locais com a pele são imprescindíveis para evitar sobreinfecção das lesões, reduzir o risco de desidratação e facilitar a cicatrização (Pathology Outlines, 2025; Bibliomed, 2025). Recomenda-se a utilização de coberturas estéreis não aderentes, higiene cutânea cuidadosa e fotoproteção (Pathology Outlines, 2025; Bibliomed, 2025). A educação do paciente e de seus cuidadores sobre o curso clínico da doença, efeitos colaterais das medicações e sinais de alarme é igualmente essencial para o sucesso terapêutico (Huttelmaier; Benoit; Goebeler, 2023; Bibliomed, 2025).

Novas Terapias em Estudo

Avanços recentes na compreensão da fisiopatologia da doença têm impulsionado o desenvolvimento de novas terapias-alvo (Kridin; Ludwig, 2022; Fairley *et al.*, 2021; Abdat *et al.*, 2022). Entre elas, destacam-se inibidores de JAK, moduladores da via do complemento e anticorpos monoclonais direcionados a diferentes citocinas inflamatórias (Kridin; Ludwig, 2022; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021). Ensaios clínicos em andamento avaliam a eficácia e a segurança dessas intervenções, que poderão, no futuro, oferecer alternativas com maior seletividade imunológica e menor toxicidade sistêmica (Kridin; Ludwig, 2022; Charlesworth; Abdat; Rosmarin, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do penfigoide bolhoso evidencia a complexidade de uma doença autoimune cuja apresentação clínica pode ser variada, desde formas clássicas com bolhas tensas até manifestações não bolhosas que dificultam o diagnóstico precoce.

A compreensão da sua etiopatogenia, caracterizada pela atuação de autoanticorpos IgG e, em alguns casos, IgE contra componentes da junção dermoepidérmica, assim como pela ativação do complemento e recrutamento inflamatório, sustenta a lógica terapêutica atualmente empregada. Embora os corticoides sistêmicos e imunossuppressores tradicionais permaneçam como pilares do tratamento, avanços recentes, incluindo o uso de imunobiológicos direcionados, oferecem perspectivas promissoras, especialmente em casos refratários ou em pacientes com maior vulnerabilidade a efeitos adversos.

Persistem desafios relevantes, como o manejo seguro de idosos com múltiplas comorbidades e a necessidade de estratégias individualizadas que conciliem eficácia clínica e tolerabilidade terapêutica. O futuro do tratamento do penfigoide bolhoso aponta para intervenções mais seletivas, capazes de modular a resposta imune de forma precisa, aliadas a protocolos de diagnóstico aprimorados que permitam identificar precocemente formas atípicas da doença.

Dessa maneira, a integração entre terapias consolidadas, novas abordagens direcionadas e atenção multidisciplinar configura um cenário promissor, com potencial para

reduzir complicações, otimizar resultados clínicos e, sobretudo, melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Uso de Inteligência Artificial na Elaboração do Estudo

Durante a elaboração destes capítulos, utilizamos recursos de inteligência artificial (IA) para otimizar a organização e padronização das referências bibliográficas. Considerando a complexidade e a quantidade de artigos consultados sobre pênfigo bolhoso, a IA permitiu revisar, corrigir e estruturar cada citação de acordo com as normas ABNT, garantindo uniformidade e precisão.

Além disso, as imagens utilizadas neste estudo foram selecionadas a partir de artigos com licença aberta.

REFERÊNCIAS

- Huttelmaier, J., Benoit, S., & Goebeler, M. (2023). Comorbidity in bullous pemphigoid: Up-date and clinical implications. *Frontiers in Immunology*, 14, 1196999. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1196999>
- Joly, P., Roujeau, J.-C., Benichou, J., Delaporte, E., D'Incan, M., Dreno, B., Doutre, M.-S., Guillaume, J.-C., Joly, P., & Pauwels, C. (2017). First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of bullous pemphigoid: A multicentre, randomized controlled trial. *The Lancet*, 389(10079), 2031–2040. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30560-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30560-3)
- Kridin, K., & Ludwig, R. J. (2022). The growing role of biologics in the treatment of pemphigoid diseases. *Autoimmunity Reviews*, 21(5), 103041. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103041>
- Fairley, J. A., Chang, Y. J., Kumar, V., & Giudice, G. J. (2021). Pathophysiology of bullous pemphigoid: The role of IgE autoantibodies. *Current Dermatology Reports*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s13671-021-00326-6>
- Kirtschig, G., Middleton, P., Bennett, C., & Murrell, D. F. (2019). Interventions for bullous pemphigoid: An updated systematic review of randomized controlled trials. *JAMA Dermatology*, 155(9), 1025–1034. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0791>
- Abdat, R., Waldman, R. A., de Bedout, V., Czernik, A., McLeod, M., King, B., & Rosmarin, D. (2022). Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(1), 76–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.084>
- Amber, K. T., & Hertl, M. (2018). An assessment of treatment history and therapeutic response in patients with bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(4), 754–760.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.043>

Charlesworth, C. M., Abdat, R., & Rosmarin, D. (2021). Emerging treatments for bullous pemphigoid. *Clinics in Dermatology*, 39(5), 642–651. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.002>

Zanella, R. R., Xavier, T. A., Tebcherani, A. J., Aoki, V., & Sanchez, A. P. G. (2011). Penfigoide bolhoso no adulto mais jovem: Relato de três casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(2), 355–358. <https://www.scielo.br/j/abd/a/963jxFbrpGgzbSRtTKNycVP/>

Bibliomed. (2025). Figura 1.5 – Pênfigo bolhoso em idoso. Bibliomed. <https://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/dermato/livro9/fig01-05.htm>

Pathology Outlines. (2025). Bullous pemphigoid. Pathology Outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinntumorbullouspemphigoid.html>

ANEXO 1 - FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO

Paciente (geralmente > 60 anos) apresenta:

- Prurido intenso (frequentemente precede lesões)
- Lesões urticariformes, eczematiformes ou bolhas tensas
- Sem ou com discreto acometimento mucoso



1. Anamnese e exame físico detalhados:

- Investigar tempo de evolução (semanas/meses)
- Uso recente de medicamentos de risco (diuréticos, antibióticos, anti-PD1)
- Doenças associadas (neurológicas, autoimunes)
- Distribuição das lesões (tronco, flexuras, superfícies extensoras)



2. Coleta de material para biópsia:

- a) Lesão recente (base eritematosa, sem ulceração) → para histopatologia (H&E)
- b) Pele perilesional (2–3 mm de borda) → para imunofluorescência direta (IFD)



3. Análise histopatológica (H&E):

- Presença de bolha subepidérmica
- Infiltrado inflamatório rico em eosinófilos na derme superior
- Ausência de acantólise extensa (diferencia de pênfigo vulgar)

→ Se negativo ou inconclusivo, considerar nova biópsia ou lesão mais recente

↓

4. Imunofluorescência direta (padrão-ouro):

- Depósitos lineares contínuos de IgG e C3 ao longo da membrana basal
- Diferencia PB de outras doenças subepidérmicas bolhosas:

* Epidermólise bolhosa adquirida (EBA): padrão semelhante, mas sorologia e localização no “floor” no teste salt-split

↓

5. Imunofluorescência indireta (opcional, apoio diagnóstico):

- Substrato: pele normal humana/salt-split
- PB: deposição no lado epidérmico (“teto” ou roof) da fenda artificial

↓

6. Sorologia (ELISA para autoanticorpos):

- Anti-BP180 (NC16A) — marcador mais sensível
- Anti-BP230 — útil para confirmar diagnóstico e monitorar atividade
- Títulos correlacionam parcialmente com gravidade clínica

↓

7. Integração diagnóstica:

- História + exame físico + H&E + IFD (positiva) = diagnóstico confirmado

- Caso IFD negativa:

→ Repetir exame em nova amostra perilesional

→ Considerar diagnósticos diferenciais (EBA, dermatite herpetiforme, lúpus bolhoso, reações medicamentosas bolhosas)

↓

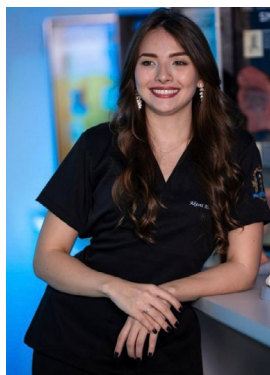
8. Estadiamento e documentação:

- Fotografar lesões para acompanhamento

- Registrar extensão e localizações

- Avaliar comorbidades e risco para tratamento imunossupressor

SOBRE AS AUTORAS



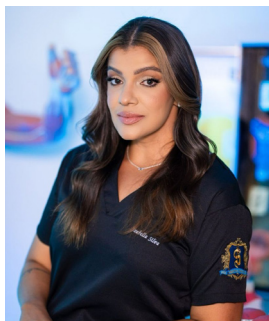
Akemi Kai Heldwein

Graduanda em Medicina pela UNIEURO (2021–2027), com fluência em português e inglês. Atual diretora da Liga Acadêmica de Dermatologia do Distrito Federal. Possui experiência em projetos de iniciação científica e extensão universitária. Atuou como monitora em três disciplinas: Imunologia, Humanidades Médicas e Iniciação Científica, além de participar de tutorias acadêmicas e atividades de extensão. Integrante de diversas ligas acadêmicas, incluindo Oncologia, Alergia e Imunologia, Dermatologia e Cirurgia Plástica. Participou de duas campanhas de prevenção ao câncer de pele. Atuou na organização de sete eventos científicos relevantes, entre eles o I Simpósio de Emergências Oncológicas e as duas últimas edições do CIAM. Possui sete artigos científicos publicados, treze apresentações em eventos acadêmicos e sete capítulos de livro ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6773-7267>, Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8117831096919663>,



Milena Neves Sampaio

Graduanda de medicina da Universidade de Brasília/UnB (2023-2028) Atual Diretora da Liga de Dermatologia da UnB e diretora do Congresso Médico Acadêmico da UnB . Em curso 4 PBIC pela UnB, em Hanseníase e Leishmaniose . 2 cursos profissionalizantes em Dermatologia pela USP (Alergias e Imunologia - 60h). Cursos no exterior: Dermatoscopia e injetáveis no Congresso Internacional de Roma 2025, Harvard (Clinical Care foi autístico Adults), Stanford (Prescribe or not Antibiotics), Yale(Anatomy of the Chest , Neck, Abdomis and Pélvis) . Participação na Fiocruz na elaboração de material acadêmico para Leptospirose e Febre Maculosa. Voluntária da Apemigos/Doenças Raras. Na dermatologia, publicação de 3 capítulos e 2 trabalhos em congressos brasileiros. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0352-5286>. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8179227812779046>



Izabella Cristina de Sousa da Silva

Estudante de Medicina do 9º período pelo Centro Universitário Unieuro (ingresso em 2021/2, previsão de conclusão em 2027/1). Possui interesse acadêmico e científico nas áreas de Neurologia e Dermatologia. Participou do Congresso Interligas de Emergência e Neurociência, apresentando o trabalho "Apneia Obstrutiva do Sono: Tratamento e Diagnóstico", premiado em 3º lugar na categoria apresentação oral. Atuou como organizadora do Congresso de Emergências Médicas em 2023. É autora do artigo publicado na International Journal of Health Science intitulado "Microcirurgia de reconstrução com retalhos livres no câncer de cabeça e pescoço: uma revisão narrativa da literatura atual sobre técnicas cirúrgicas, resultados e complicações". Desenvolve atividades voluntárias em atendimentos pelo grupo Medcal no Seminário Maior, em Brasília. Fundadora da Liga Acadêmica de Dermatologia do Centro Universitário Unieuro, iniciou como vice-presidente e atualmente exerce a presidência. Fluente em português, com inglês intermediário e espanhol básico. Objetiva concluir a graduação com excelência, ampliando sua formação em pesquisa e prática médica, com ênfase em clínica médica. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9368-2840>.



Thais Ranielle Souza de Oliveira

Bióloga, doutora em Biologia e especialista em Epidemiologia e Saúde Pública. Professora de Medicina em Brasília, atua nas áreas de epidemiologia, bioestatística, microbiologia e imunologia, com ênfase em análise de dados em saúde e pesquisa aplicada ao ensino. É autora e revisora de publicações científicas e orienta projetos acadêmicos nas ciências da saúde. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1135-7729>.

ÍNDICE REMISSIVO

A

autoanticorpos 11, 12, 14, 15, 20, 21, 26, 31

B

biópsia de pele 15, 19

BP-180 11, 12, 14

BP-230 12

C

comorbidades 8, 10, 17, 19, 23, 26, 32

corticosteróides sistêmicos 23

D

demência 10, 11

dermatite atópica 11, 12, 16

dupilumabe 24

E

ELISA 15, 20, 21, 31

eosinofilia 12, 19

epilepsia 11

esclerose múltipla 11, 12

espongirose eosinofílica 13

esquizofrenia 10

H

Histopatologia 19

I

IFD 15, 20, 30, 32

imunofluorescência direta 15, 20, 21, 22, 30

imunofluorescência indireta 15, 20

M

mastócitos 13, 14

P

Parkinson 10, 11

prurido intenso 13, 15, 17, 18

psoríase 11, 12, 16

R

rinite alérgica 11, 12

risco 10, 11, 25, 30, 32

rituximabe 24

T

triptase 14

Z

ZMB 13, 14

zona da membrana basal 13, 15

