SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Aumento do risco de fibrilação atrial em pacientes com penfigoide bolhoso: estudo de coorte nacional em Taiwan☆,☆☆

Tai-Li Chen[a,b], **Wan-Ting Huang**[c], **Chen-Yi Wu**[a,b,d], **Ching-Hui Loh**[e,f], **Huei-Kai Huang**[f,g,h,1] e **Ching-Chi Chi**[i,j,*,1]

[a] *Departamento de Dermatologia, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan*
[b] *Departamento de Dermatologia, School of Medicine, National Yang Ming Chao Tung University, Taipei, Taiwan*
[c] *Centro de Epidemiologia e Bioestatística, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan*
[d] *Departamento de Saúde Pública, College of Medicine, National Yang Ming Chao Tung University, Taipei, Taiwan*
[e] *Centro para o Envelhecimento e Saúde, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan*
[f] *E School of Medicine, College of Medicine, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan*
[g] *Departamento de Medicina Familiar, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan*
[h] *Departamento de Pesquisa Médica, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan*
[i] *Departamento de Dermatologia, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taoyuan, Taiwan*
[j] *School of Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan*

Recebido em 16 de dezembro de 2025; aceito em 5 de março de 2026

PALAVRAS-CHAVE
Estudos de coortes;
Fibrilação atrial;
Penfigoide bolhoso

Resumo

Fundamentos: O penfigoide bolhoso (PB) e a fibrilação atrial (FA) compartilham mecanismos subjacentes comuns envolvendo inflamação crônica, mas sua relação não é clara.

Objetivo: Avaliar o risco de FA incidente em indivíduos com PB.

Métodos: Este estudo de coorte nacional utilizou o Banco de Dados de Pesquisa do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan de 2011 a 2019. Adultos recém-diagnosticados com PB foram identificados e inicialmente pareados por idade e sexo com controles sem PB. A ponderação de probabilidade inversa estabilizada foi aplicada para equilibrar as características basais entre as coortes. Modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para estimar as razões de risco (HR) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para FA incidente. Análises de subgrupos foram realizadas por idade e sexo, juntamente com diversas análises de sensibilidade.

DOI referente ao artigo:
https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501373

☆ Como citar este artigo: Chen TL, Huang WT, Wu CY, Loh CH, Huang HK, Chi CC. Increased risk of atrial fibrillation among patients with bullous pemphigoid: a nationwide cohort study in Taiwan. An Bras Dermatol. 2026;101:501373.

☆☆ Trabalho realizado no Centro de Epidemiologia e Bioestatística, Hualien Tzu Chi Hospital, Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, Hualien, Taiwan.

* Autor para correspondência.
E-mail: chingchi@cgmh.org.tw (C. Chi).

[1] Ching-Chi Chi e Huei-Kai Huang contribuíram igualmente para este trabalho.

2666-2752/© 2026 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Resultados: Durante o período de seguimento, a FA ocorreu em 510 dos 9.554 pacientes no grupo com PB e em 1.902 dos 52.015 indivíduos no grupo sem PB, correspondendo a uma incidência de 15,03 e 7,99 por 1.000 pessoas-ano, respectivamente. O PB foi associado a risco aumentado de FA incidente (HR = 1,83; IC 95% 1,66–2,02). Essa associação persistiu em todas as análises estratificadas por idade e sexo. Os achados foram consistentes em múltiplas análises de sensibilidade.
Limitações do estudo: A indisponibilidade de dados sobre potenciais fatores de confusão, como fatores de estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool, obesidade) e gravidade da doença.
Conclusões: O PB está associado a risco aumentado de FA. O reconhecimento precoce da FA e o encaminhamento oportuno para cardiologia podem ser justificados em pacientes com PB que apresentem sintomas sugestivos.
© 2026 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introdução

Penfigoide bolhoso (PB) é dermatose bolhosa autoimune crônica que afeta predominantemente idosos, caracterizada pela formação de bolhas subepidérmicas e inflamação sistêmica.[1,2] Embora seja principalmente afecção dermatológica, evidências emergentes sugerem a associação entre PB e aumento de comorbidades cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e arritmias.[3,4] Essas associações podem ser mediadas por inflamação crônica, desregulação imunológica e fatores de risco compartilhados, como idade avançada e comorbidades.[5,6]

A fibrilação atrial (FA), a arritmia cardíaca sustentada mais comum, está fortemente associada a estados inflamatórios sistêmicos.[7,8] Os processos inflamatórios contribuem para a remodelação estrutural e elétrica dos átrios, aumentando assim a suscetibilidade à arritmogênese.[9,10] Dada a inflamação sistêmica crônica inerente ao PB, existe uma ligação fisiopatológica plausível com a FA. No entanto, a associação entre PB e FA incidente permanece insuficientemente investigada.

Este estudo de coorte nacional visa avaliar o risco de FA incidente em pacientes com PB, utilizando banco de dados em larga escala e aplicando métodos epidemiológicos robustos para esclarecer essa possível relação.

Métodos

Fonte de dados

Este estudo de coorte nacional foi conduzido utilizando dados de solicitações obtidos do Banco de Dados de Pesquisa do Seguro Nacional de Saúde (NHIRD, National Health Insurance Research Database) de Taiwan. O NHIRD compreende informações abrangentes de saúde de aproximadamente 23,6 milhões de indivíduos, representando mais de 99% da população taiwanesa. Sua validade e utilidade em pesquisas epidemiológicas foram bem estabelecidas em inúmeros estudos publicados.[11–17] Uma descrição concisa do NHIRD é fornecida na Nota S1 dos Materiais Suplementares, com detalhes metodológicos adicionais disponíveis em publicações anteriores.[18,19] As informações de diagnóstico e procedimento foram identificadas utilizando os sistemas de codificação da Classificação Internacional de Doenças, Modificação Clínica – CID-9-CM para dados anteriores a 2016 e CID-10-CM posteriormente. O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hualien Tzu Chi Hospital (Aprovação n° IRB110-170-C). Em virtude da natureza anonimizada e criptografada dos dados do NHIRD, a exigência de consentimento livre e esclarecido foi formalmente dispensada. Este estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

População do estudo

Todos os indivíduos com idade $\geq$ 20 que receberam um novo diagnóstico de PB de um dermatologista entre 2011 e 2019 foram considerados elegíveis para inclusão. O diagnóstico de PB foi definido como (1) pelo menos três diagnósticos ambulatoriais dentro de um período de um ano; ou (2) um único diagnóstico de alta hospitalar, identificado usando o código CID-9-CM 694.5 ou o código CID-10-CM L12. Esses critérios diagnósticos foram previamente validados e estão associados a alto valor preditivo positivo de 98%.[20,21] Foram excluídos participantes com diagnóstico de PB antes de 2010 para garantir que pacientes recém-diagnosticados fossem recrutados.

A coorte exposta consistiu em pacientes com PB, enquanto a coorte não exposta compreendeu indivíduos sem PB. Para evitar sobreposição de diagnósticos, foram excluídos da coorte não exposta os indivíduos que apresentavam diagnósticos documentados de outras dermatoses bolhosas (códigos CID-9-CM: 694.0–694.4, 694.6, 694.8, 694.9; códigos CID-10-CM: L10, L11, L13, L14). Cada paciente com PB foi pareado por idade e sexo com quatro indivíduos da coorte não exposta para, inicialmente, construir grupos de exposição com distribuições de idade e sexo comparáveis. A data índice para os pacientes com PB foi definida como a data do primeiro diagnóstico. Os controles da coorte não exposta receberam a mesma data índice que os casos de PB correspondentes. Foram excluídos todos os indivíduos com histórico de FA anterior à data índice.

Desfechos

O desfecho primário avaliado foi o surgimento de FA (CID-9-CM: 427.31; CID-10-CM: I48.0, I48.1, I48.2, I48.91). A

validade desses códigos diagnósticos para FA foi previamente confirmada com alto valor preditivo positivo.[22] Um evento de desfecho foi definido como diagnóstico realizado em consulta ambulatorial ou internação. Todos os participantes foram acompanhados desde a data índice até a ocorrência de FA, óbito ou 31 de dezembro de 2020 (última data do banco de dados), o que ocorresse primeiro.

Covariáveis e fatores de confusão

Os dados demográficos basais foram obtidos a partir das solicitações de reembolso do NHIRD. Foram identificadas e selecionadas todas as comorbidades e o uso de medicamentos na linha basal (tabelas S1 e S2 nos materiais suplementares) como potenciais fatores de confusão, em consonância com estudos anteriores.[23–25] As comorbidades preexistentes foram estabelecidas por meio de diagnósticos de alta ou diagnósticos confirmados pelo menos duas vezes em serviços ambulatoriais no ano anterior à data índice, utilizando os códigos CID-9-CM, CID-10-CM e de procedimentos. O Índice de Comorbidade de Charlson foi aplicado a essas comorbidades preexistentes para avaliar o estado geral de saúde sistêmica dos participantes. O uso de medicamentos na linha basal foi definido como a prescrição de um medicamento por um mínimo de 30 dias no ano anterior à data índice. Os níveis de renda mensal foram categorizados com base nos prêmios do NHI, que estão vinculados à renda.

Análises estratificadas

Foram realizadas análises estratificadas por idade e sexo. Para a análise estratificada por idade, os participantes do estudo foram divididos em estratos de < 65 anos e ≥ 65 anos, com base na média de idade geral da população do estudo. Para a análise estratificada por sexo, os participantes foram categorizados em estratos masculino e feminino de acordo com a categorização binária de sexo nos registros do banco de dados.

Análises estatísticas

Foi utilizada a ponderação de probabilidade inversa (PPI) estabilizada, método baseado em escore de propensão, para equilibrar as características basais entre as coortes e mitigar potenciais fatores de confusão.[26,27] Um escore de propensão foi calculado para cada paciente usando modelos de regressão logística multivariada que incorporaram todas as covariáveis listadas na tabela 1, estimando assim a probabilidade de exposição ao PB. Posteriormente, a PPI estabilizada foi realizada individualmente para cada comparação, abrangendo análises gerais, estratificadas e de sensibilidade, antes do início de qualquer análise de dados. A aplicação de pesos estabilizados é crucial para evitar o aumento artificial do tamanho amostral e para garantir estimativa precisa da variância.[28,29] Embora os controles tenham sido inicialmente selecionados usando protocolo de pareamento por idade e sexo de 1:4 para construir grupos de estudo com distribuições comparáveis de idade e sexo, as análises subsequentes foram conduzidas dentro de uma estrutura de coorte ponderada. Essa abordagem de PPI gera uma pseudopopulação na qual as covariáveis basais são balanceadas entre os grupos de estudo e, portanto, as estimativas de efeito refletem comparações ponderadas entre as coortes.

As diferenças basais entre as coortes de estudo foram avaliadas usando a diferença média padronizada (DMP), com valor $< 0{,}1$ significando diferença não significante. Modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox, incorporando PPI, foram empregados para estimar as razões de risco (HR, *hazard ratio*). Foram estimadas as curvas de incidência cumulativa usando o método de Kaplan-Meier com PPI. Para verificar as diferenças na sobrevida entre pacientes com e sem PB, foi utilizado o teste de *log-rank*. A significância estatística foi definida como valor de p bicaudal $< 0{,}01$ em virtude do grande tamanho amostral e das múltiplas comparações entre subgrupos. Todas as análises estatísticas para este estudo de coorte foram conduzidas utilizando o *software* SAS (versão 9.4; SAS Institute).

Análises de sensibilidade

Para confirmar a robustez da análise primária, foram realizadas múltiplas análises de sensibilidade. Primeiro, se alguma covariável permanecesse desequilibrada entre as coortes após a PPI estabilizada, ela era incluída no modelo de regressão para ajuste adicional. Segundo, reconhecendo que a mortalidade poderia ser um risco concorrente, particularmente para pacientes idosos, foram utilizados modelos de riscos proporcionais de subdistribuição de Fine-Gray para estimar as HR de subdistribuição, considerando o óbito como evento de risco concorrente.[30] Em terceiro lugar, para determinar se os resultados da presente pesquisa poderiam ser influenciados ou enviesados por potenciais valores extremos nos pesos, foram realizadas análises de sensibilidade adicionais aplicando truncamento de peso: qualquer peso > 5 foi reduzido a esse limite.[31]

Resultados

Inicialmente, foram incluídos 61.569 participantes do banco de dados. Após a aplicação da PPI estabilizada, a coorte exposta compreendeu 9.554 pacientes com PB e a coorte não exposta incluiu 52.015 controles sem PB. A maioria das características basais foi adequadamente equilibrada entre as coortes do estudo após a PPI estabilizada (tabela 1). Os dados demográficos das coortes do estudo antes da PPI estabilizada são apresentados na tabela S3 dos materiais suplementares.

No geral, a FA de início recente foi identificada em 510 dos 9.554 pacientes com PB, em comparação com 1.902 dos 52.015 controles, com taxas de incidência de 15,03 e 7,99 por 1.000 pessoas-ano, respectivamente (tabela 2). A duração média do seguimento foi de 3,03 anos. Os pacientes com PB apresentaram risco significantemente maior de FA incidente em comparação com os controles (HR = 1,83; IC 95% 1,66–2,02; $p < 0{,}001$), como mostrado na tabela 2. A figura 1 ilustra as curvas de incidência cumulativa, com a coorte de PB apresentando incidência cumulativa maior de desenvolvimento de FA ($p < 0{,}001$, teste de *log-rank*).

A tabela 3 apresenta os resultados das análises estratificadas por idade e sexo. O risco aumentado de FA incidente associado ao PB permaneceu significante naqueles com

Tabela 1 Dados demográficos da população do estudo após ponderação de probabilidade inversa estabilizada

Características[a]	Coorte PB (n = 9.554)[a]	Coorte não PB (n = 52.015)[a]	DMP[b]
Idade média (DP), anos	76,6 (12,2)	78,0 (12,4)	0,109
Sexo (%)			
Feminino	4.734 (49,6)	24.149 (46,4)	0,062
Masculino	4.820 (50,5)	27.866 (53,6)	0,062
Nível de renda (NTD) (%)			
Financeiramente dependente	4.525 (47,4)	25.826 (49,7)	0,046
15840–24999	2.649 (27,7)	15.217 (29,3)	0,034
25000–44999	1.436 (15)	6.683 (12,9)	0,063
≥ 45000	944 (9,9)	4.289 (8,3)	0,057
Índice de comorbidade de Charlson médio (DP)	1,5 (1,6)	1,7 (2,6)	0,085
Comorbidades (%)			
Diabetes *mellitus*	2.418 (25,3)	14.082 (27,1)	0,040
Hipertensão	4.376 (45,8)	21.783 (41,9)	0,079
Acidente vascular encefálico	1.522 (15,9)	10.456 (20,1)	0,109
Insuficiência cardíaca	454 (4,8)	2.304 (4,4)	0,015
Doença arterial coronária	1.349 (14,1)	5.743 (11)	0,093
DPOC	995 (10,4)	6.119 (11,8)	0,043
Doença renal crônica	731 (7,7)	5.330 (10,3)	0,091
Cirrose	100 (1,1)	561 (1,1)	0,003
Hiperlipidemia	2.082 (21,8)	9.615 (18,5)	0,083
Gota	493 (5,2)	2083 (4)	0,055
Malignidade	717 (7,5)	3.359 (6,5)	0,041
Disfunção da tireoide	140 (1,5)	791 (1,5)	0,005
Demência	1.022 (10,7)	8.306 (16)	0,155
Epilepsia	144 (1,5)	2.171 (4,2)	0,161
Esquizofrenia	45 (0,5)	654 (1,3)	0,085
Ansiedade	678 (7,1)	2.571 (4,9)	0,091
Depressão	206 (2,2)	798 (1,5)	0,047
Transtorno bipolar	98 (1)	385 (0,7)	0,031
Doença autoimune	199 (2,1)	772 (1,5)	0,045
Uso basal de medicamentos (%)			
Antipsicóticos	903 (9,5)	7.198 (13,8)	0,137
Estatinas	2.109 (22,1)	8.856 (17)	0,128
IECA/BRA	3.271 (34,2)	16.174 (31,1)	0,067
β-bloqueadores	1.873 (19,6)	7.936 (15,3)	0,115
BCC	2.694 (28,2)	12.363 (23,8)	0,101
Diuréticos	1.296 (13,6)	6.465 (12,4)	0,034
AINEs	2.076 (21,7)	7.805 (15)	0,174
Corticosteroides	766 (8)	7.609 (14,6)	0,210
IBP	687 (7,2)	2.961 (5,7)	0,061
Metformina	1.390 (14,6)	7.203 (13,9)	0,020
Sulfonilureia	1.063 (11,1)	4.573 (8,8)	0,078
TZDs	245 (2,6)	915 (1,8)	0,055
Inibidores da DPP-4	1.148 (12)	6.148 (11,8)	0,006
Inibidores de SGLT2	92 (1)	448 (0,9)	0,012
GLP-1 RAs	9 (0,1)	44 (0,1)	0,003
Meglitinida	258 (2,7)	1.601 (3,1)	0,023
IAG	307 (3,2)	1.449 (2,8)	0,025
Insulina	421 (4,4)	2.754 (5,3)	0,042

AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; BCC, bloqueadores dos canais de cálcio; BRA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II; DMP, diferença média padronizada; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DPP-4, dipeptidil peptidase-4; GLP-1 RAs, agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1; IAG, inibidores da alfa-glicosidase; IBP, inibidores da bomba de prótons; IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina; NTD, New Taiwan dollar; DP, desvio-padrão; PB, penfigoide bolhoso; SGLT2, cotransportador de sódio-glicose-2; TZDs, tiazolidinedionas.

[a] Tamanho da pseudopopulação ponderada gerada por ponderação de probabilidade inversa. O tamanho amostral original foi apresentado na tabela S3 dos materiais suplementares.

[b] Todas as covariáveis listadas foram utilizadas para calcular o escore de propensão para ponderação de probabilidade inversa. A diferença média padronizada inferior a 0,1 indica diferença não significante.

Tabela 2 Risco de fibrilação atrial incidente em pacientes com penfigoide bolhoso com análises de sensibilidade

Comparação (análise principal)	Pacientes (n)	Eventos (n)	Pessoas-ano em risco	TI[a]	HR[b]	IC 95%	p-valor
Coorte PB	9.554	510	33.948	15,04	1,83	1,66–2,02	< 0,001
Coorte não PB	52.015	1.902	238.010	7,99	1,00	Referência	
Análises de sensibilidade					HR[b]	IC 95%	p-valor
Ajuste adicional para covariáveis com DMP > 0,1[c]					1,88	1,70–2,08	< 0,001
Modelo de risco de subdistribuição de Fine-Gray					1,47	1,33–1,62	< 0,001
PPI com truncamento de peso para pesos superiores a 5					1,99	1,80–2,21	< 0,001

DMP, diferença média padronizada; HR, razão de risco; IC, intervalo de confiança; PB, penfigoide bolhoso; TI, taxa de incidência.
[a] Taxa de incidência por 1000 pessoas-ano.
[b] As razões de risco foram calculadas usando um modelo de regressão de Cox univariada com ponderação de probabilidade inversa; a razão de risco foi calculada usando a coorte de controle correspondente (pacientes sem penfigoide bolhoso) como referência.
[c] Covariáveis com DMP > 0,1: idade, acidente vascular encefálico, demência, epilepsia, antipsicóticos, estatinas, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides.

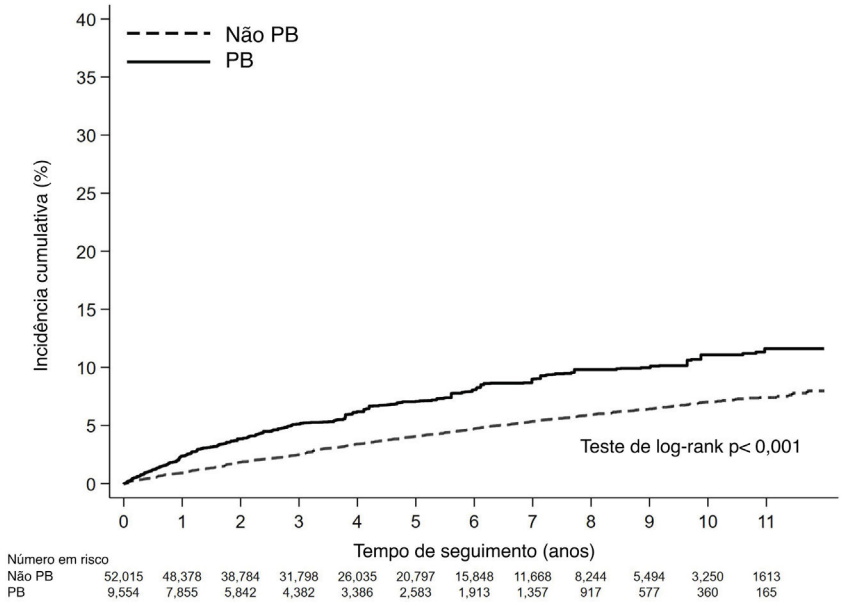

Figura 1 Curva de incidência cumulativa de fibrilação atrial incidente. PB, penfigoide bolhoso.

idade ≥ 65 (HR = 1,98; IC 95% 1,79–2,19; p < 0,001), mas não naqueles com idade < 65 (HR = 1,61; IC 95% 1,01–2,58; p = 0,0467). Quando estratificada por sexo, a associação entre PB e aumento do risco de AF também permaneceu significante tanto para participantes do sexo masculino (HR = 2,46; IC 95% 2,14–2,83; p < 0,001) quanto do sexo feminino (HR = 1,55; IC 95% 1,35–1,78; p < 0,001).

Como demonstrado na tabela 2, as análises de sensibilidade apoiaram consistentemente os principais achados. A análise de sensibilidade, que incluiu ajuste adicional para covariáveis desequilibradas após PPI, mostrou risco aumentado semelhante de FA entre pacientes com PB (HR = 1,88; IC 95% 1,70–2,08; p < 0,001). A análise que considerou a mortalidade como risco concorrente, usando modelos de riscos proporcionais de subdistribuição de Fine-Gray, também revelou resultado comparável (HR = 1,47; IC 95% 1,33–1,62; p < 0,001). Além disso, a análise de sensibilidade que aplicou truncamento de pesos > 5 também apresentou achado consistente (HR = 1,99; IC 95% 1,80–2,21; p < 0,001).

Discussão

O presente estudo de coorte nacional demonstrou que pacientes com PB apresentaram risco 1,83 vezes maior

Tabela 3 Risco de fibrilação atrial incidente em pacientes com penfigoide bolhoso em comparação com controles, estratificado por idade e sexo

Desfechos	Coorte PB		Coorte não PB		HR[b] (IC 95%)	p-valor
	Eventos (n)	TI[a]	Eventos (n)	TI[a]		
Idade						
< 65 anos	23	2,97	70	1,82	1,61 (1,01–2,58)	0,0467
≥ 65 anos	493	18,6	1.808	9,1	1,98 (1,79–2,19)	< 0,001
Sexo						
Feminino	254	15,9	1055	9,9	1,55 (1,35–1,78)	0,0055
Masculino	263	14,6	781	5,8	2,46 (2,14–2,83)	< 0,001

HR, razão de risco; IC, intervalo de confiança; PB, penfigoide bolhoso.
[a] Taxa de incidência por 1000 pessoas-ano.
[b] As razões de risco foram calculadas usando um modelo de regressão de Cox univariada com ponderação de probabilidade inversa; a HR foi calculada usando a coorte de controle correspondente (pacientes sem penfigoide bolhoso) como referência.

de desenvolver FA em comparação com indivíduos sem PB. Padrão semelhante de risco elevado de FA foi observado em análises estratificadas por idade e sexo, embora a associação em indivíduos com menos de 65 anos não tenha sido estatisticamente significante no limiar aplicado. Além disso, múltiplas análises de sensibilidade apoiaram consistentemente a robustez da associação entre PB e FA incidente.

O risco elevado de FA observado entre pacientes com PB pode ser atribuído à interação complexa entre inflamação sistêmica crônica e mecanismos fisiopatológicos mediados por autoimunidade. O PB é caracterizado por ativação imune sustentada e níveis circulantes elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6, fator de necrose tumoral-α e interleucina-1β.[32,33] Essas citocinas promovem a remodelação estrutural atrial, estimulando a proliferação de fibroblastos e a deposição de matriz extracelular, levando à fibrose atrial e à interrupção das vias normais de condução miocárdica.[34,35] Concomitantemente, a inflamação sistêmica induz estresse oxidativo e disfunção endotelial, comprometendo a integridade eletrofisiológica dos miócitos atriais e facilitando a geração anormal de impulsos e reentrada.[36] Além disso, mecanismos autoimunes, incluindo mimetismo molecular e potencial reatividade cruzada com antígenos cardíacos, podem contribuir para lesão miocárdica e remodelação elétrica.[37] Coletivamente, esses processos estabelecem um substrato pró-arrítmico que predispõe indivíduos com PB à FA. Esses achados ressaltam a importância da vigilância cardiovascular proativa nessa população vulnerável de pacientes.

Estudos anteriores investigaram a associação de PB com comorbidades relacionadas à FA. Um estudo de coorte conduzido por Yang et al. mostrou que o PB apresenta risco aumentado de acidente vascular encefálico (AVE; HR = 2,37; IC 95% 1,78–3,15) e, particularmente, de AVE isquêmico.[38] Um estudo de coorte populacional da Dinamarca demonstrou que pacientes com doença bolhosa autoimune apresentam risco elevado de arritmia (HR = 1,16; IC 95% 1,02–1,32).[39] Em pacientes com pênfigo, um estudo de Namazi et al. indicou que a duração máxima da onda P e a dispersão da onda P foram significantemente maiores do que as do grupo controle.[40]

Que seja de conhecimento dos autores, este estudo é o primeiro a investigar a associação entre PB e FA. O principal ponto forte da presente pesquisa é o estudo de coorte em larga escala, utilizando dados nacionais da prática clínica real. Múltiplas análises de sensibilidade foram realizadas e confirmaram as análises robustas com resultados consistentes. No entanto, o presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, como é inerente a estudos baseados em registros, o NHIRD utilizado na presente análise foi limitado pela falta de dados sobre certos potenciais fatores de confusão não mensurados. Especificamente, não foi possível ajustar para fatores de estilo de vida (p. ex., tabagismo, consumo de álcool, obesidade/índice de massa corporal) e características clínicas detalhadas, como a gravidade específica do PB ou a quantidade de corticosteroides utilizada. Além disso, os dados sobre disparidades raciais não foram coletados, o que impediu a análise dos resultados em diferentes grupos raciais. Mesmo que a PPI tenha sido aplicada para minimizar os potenciais efeitos de confusão, ainda existe a possibilidade de fatores de confusão residuais. Em segundo lugar, os diagnósticos de PB e insuficiência cardíaca (IC) basearam-se principalmente em códigos de CID. Embora esses códigos tenham demonstrado alto valor preditivo positivo, ainda pode ter havido erros de classificação. Em terceiro lugar, como a presente coorte foi extraída de um único banco de dados nacional, a generalização dos presentes achados para outros grupos étnicos ou regiões geográficas permanece indeterminada. Estudos futuros envolvendo populações diversas e diferentes contextos de saúde são necessários para validar esses resultados.

Em conclusão, o PB está associado a risco aumentado de FA, como evidenciado por este estudo de coorte de prática clínica. A avaliação cardiológica deve ser considerada para pacientes com PB que apresentem sintomas como palpitações, dispneia ou tontura. Eletrocardiogramas ou ecocardiogramas podem ser ferramentas valiosas para o diagnóstico e a estratificação de risco em pacientes com PB. Reconhecer o PB como condição potencial que exige maior vigilância da FA oferece uma oportunidade para intervenções direcionadas com o objetivo de reduzir a carga de AVE.

ORCID ID

Tai-Li Chen: 0000-0002-5761-8114
Wan-Ting Huang: 0000-0002-6839-1365
Chen-Yi Wu: 0009-0004-5539-8666
Ching-Hui Loh: 0000-0002-3324-0962
Huei-Kai Huang: 0000-0003-3612-653X

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro do Hualien Tzu Chi Hospital (TCRD112-024).

Contribuição dos autores

Tai-Li Chen: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Wan-Ting Huang: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Chen-Yi Wu: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Ching-Hui Loh: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Huei-Kai Huang: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Ching-Chi Chi: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Tai-Li Chen, Huei-Kai Huang e Ching-Chi Chi tiveram acesso completo a todos os dados do estudo e são responsáveis pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Hiram Larangeira de Almeida Jr.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Centro de Ciência de Dados de Saúde e Bem-Estar do Ministério da Saúde e Bem-Estar de Taiwan pela manutenção e processamento dos dados no banco de dados, e ao Centro de Ciência de Dados de Saúde e Bem-Estar da Tzu Chi University por facilitar a extração de dados.

Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2026.501373.

Referências

1. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, Lim YL, Mosam A, Tasanen K, et al. Bullous pemphigoid. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:12.
2. Ji-Xu A, Montoya-Perea E, Le ST, Maverakis E. An assessment of patient education resources for pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Int J Dermatol. 2023;62:e407–9.
3. Werth VP, Murrell DF, Joly P, Ardeleanu M, Hultsch V. Bullous pemphigoid burden of disease, management and unmet therapeutic needs. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39:290–300.
4. Martin E, Mauer I, Malzahn U, Heuschmann PU, Goebeler M, Benoit S. Comorbid diseases among bullous pemphigoid patients in Germany: new insights from a case-control study. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:798–805.
5. Matsumoto D, Amatya B, Tsuruta D, Hiroyasu S. The pathological function of neutrophils in pemphigoid diseases. Dermatologica Sinica. 2024;42:80–8.
6. Mariotti EB, Corrà A, Aimo C, Ruffo di Calabria V, Quintarelli L, Verdelli A, et al. Exacerbation of clinical manifestations of bullous pemphigoid after treatment with dupilumab. Clin Exp Dermatol. 2023;49:399–400.
7. Murakata Y, Yamagami F, Murakoshi N, Xu D, Song Z, Li S, et al. Electrical, structural, and autonomic atrial remodeling underlies atrial fibrillation in inflammatory atrial cardiomyopathy. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1075358.
8. Taghdiri A. Inflammation and arrhythmogenesis: a narrative review of the complex relationship. Int J Arrhythm. 2024;25:4.
9. Yang X, Zhao S, Wang S, Cao X, Xu Y, Yan M, et al. Systemic inflammation indicators and risk of incident arrhythmias in 478,524 individuals: evidence from the UK Biobank cohort. BMC Med. 2023;21:76.
10. Langhoff AF, Modin D, Dons M, Skaarup KG, Sengeløv M, Borchsenius J, et al. Inflammation and risk of cardiovascular outcomes in atrial fibrillation and flutter patients: a nationwide registry study. Heart Rhythm. 2026;23:e329–38.
11. Ting HC, Ma SH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, et al. Association between alopecia areata and retinal diseases: a nationwide population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2022;87:771–8.
12. Wang SH, Wang J, Lin YS, Tung TH, Chi CC. Increased risk for incident thyroid diseases in people with psoriatic disease: a cohort study. J Am Acad Dermatol. 2019;80:1006–12.

13. Chen TL, Huang WT, Loh CH, Huang HK, Chi CC. Risk of venous thromboembolism among adults with Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2023;159:720–7.
14. Wang SH, Wang J, Chi CC, Lin YS, Liao SC, Chen PE, et al. Risk for suicidal behavior among Psoriasis patients: a nationwide cohort study. Am J Clin Dermatol. 2020;21:431–9.
15. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. J Dermatol Sci. 2015;78:232–8.
16. Chi CC, Tung TH, Wang J, Lin YS, Chen YF, Hsu TK, et al. Risk of uveitis among people with psoriasis: a nationwide cohort study. JAMA Ophthalmol. 2017;135:415–22.
17. Chen TL, Wu CY, Tsai MH, Chang YT, Wu CY. Risk of incident thyroid disease in patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective cohort study. J Cutan Med Surg. 2025;29:524–5.
18. Hsieh CY, Su CC, Shao SC, Sung SF, Lin SJ, Kao Yang YH, et al. Taiwan's national health insurance research database: past and future. Clin Epidemiol. 2019;11:349–58.
19. Hsing AW, Ioannidis JP. Nationwide population science: lessons from the Taiwan national health insurance research database. JAMA Intern Med. 2015;175:1527–9.
20. Wu CY, Wu CY, Li CP, Chou YJ, Lin YH, Chang YT. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2021;171:108546.
21. Wu CY, Wu CY, Li CP, Lin YH, Chang YT. Association of immunosuppressants with mortality of patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based cohort study. Dermatology. 2022;238:378–85.
22. Bates BA, Akhabue E, Nahass MM, Mukherjee A, Hiltner E, Rock J, et al. Validity of international classification of diseases (ICD)-10 diagnosis codes for identification of acute heart failure hospitalization and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction in a national medicare sample. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2023;16:e009078.
23. Lin SM, Liu PP, Tu YK, Lai EC, Yeh JI, Hsu JY, et al. Risk of heart failure in elderly patients with atrial fibrillation and diabetes taking different oral anticoagulants: a nationwide cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:1.
24. Huang IH, Wu PC, Liu CW, Huang YC. Association between bullous pemphigoid and psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. 2022;20:1305–12.
25. Jiirasutat N, Pongchareon P, Weschawalit S. Bullous pemphigoid and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatol. 2024;63:572–9.
26. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. BMJ. 2019;367:l5657.
27. Heinze G, Jüni P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses. Eur Heart J. 2011;32:1704–8.
28. Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology. 2000;11:550–60.
29. Austin PC. An Introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. Multivariate Behav Res. 2011;46:399–424.
30. Austin PC, Putter H, Lee DS, Steyerberg EW. Estimation of the absolute risk of cardiovascular disease and other events: issues with the use of multiple fine-gray subdistribution hazard models. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15:e008368.
31. Stürmer T, Webster-Clark M, Lund JL, Wyss R, Ellis AR, Lunt M, et al. Propensity score weighting and trimming strategies for reducing variance and bias of treatment effect estimates: a simulation study. Am J Epidemiol. 2021;190:1659–70.
32. Rhodes LE, Hashim IA, McLaughlin PJ, Friedmann PS. Blister fluid cytokines in cutaneous inflammatory bullous disorders. Acta Derm Venereol. 1999;79:288–90.
33. Le Jan S, Muller C, Plee J, Durlach A, Bernard P, Antonicelli F. IL-23/IL-17 axis activates IL-1β-associated inflammasome in macrophages and generates an auto-inflammatory response in a subgroup of patients with Bullous Pemphigoid. Front Immunol. 2019;10:1972.
34. Lotfi ME, Pezeshki PS, Rezaei N. The role of interleukins in pathogenesis and prognosis of atrial fibrillation. Expert Rev Clin Immunol. 2023;19:585–97.
35. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2015;12:230–43.
36. Negi S, Sovari AA, Dudley SC Jr. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2010;10:262–8.
37. Liu X, Shi GP, Guo J. Innate immune cells in pressure overload--induced cardiac hypertrophy and remodeling. Front Cell Dev Biol. 2021;9:659666.
38. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased risk of stroke in patients with Bullous Pemphigoid. Stroke. 2011;42:319–23.
39. Bonnesen K, Poulsen CFB, Schmidt SAJ, Sørensen HT, Schmidt M. Autoimmune blistering disorders and cardiovascular risks: A population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2024;91:82–90.
40. Namazi N, Ariaeenejad S, Azad ME, Pishgahi M. Risk of atrial fibrillation in pemphigus vulgaris. Indian J Dermatol. 2022;67:639–44.