

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIX

Capítulo 10

DA IMUNOPATOGENESE À TERAPÊUTICA: A VANGUARDA NO MANEJO DAS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS IMUNOMEDIADAS

SOFIA LEITE MITIDIERI¹
MARIANA JUNDURIAN¹
ANA LUIZA RIBEIRO SILVA¹
MARINA MAYER KAWANO¹
MARIA RAFAELA PAIVA GONÇALVES¹
MARIANA DE DEUS RIBEIRO¹
GABRIELA LOPES SILVA¹
LETÍCIA NUNES TAJRA²
TATIANA ZANCHET TURCATO MEIRELLES²
GIOVANA CHIQUETTI²
LIVIA MATIDA GONTIJO³
ELEMIR MACEDO DE SOUZA³

¹Discente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

²Residente – Hospital PUC-Campinas.

³Docente – Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas e Hospital PUC - Campinas.

Palavras-chave: Doenças Dermatológicas Imunomediadas; Imunopatologia; Abordagem Terapêutica

DOI

10.59290/0101085021

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças dermatológicas imunomediadas (DDIM) constituem um grupo vasto e heterogêneo de afecções cutâneas caracterizadas por uma resposta imune anormal que resulta em inflamação e dano tecidual. Dentro deste espectro, as doenças dermatológicas autoimunes (DDAI) representam um subconjunto específico, cuja característica central é a perda da autotolerância imunológica, culminando na ativação aberrante de respostas imunes dirigidas contra componentes próprios da pele (autoantígenos) (LAI *et al.*, 2025; SONG *et al.*, 2024).

A patogênese dessas condições é multifatorial, resultando de uma interação complexa entre predisposição genética, fatores epigenéticos e diversos estímulos ambientais, como infecções, exposição solar, uso de fármacos e estresse físico ou emocional (VESELY, 2020; LÓPEZ *et al.*, 2024).

Os mecanismos fisiopatológicos primários envolvem a ativação de linfócitos T autorreativos, a diferenciação anômala de linfócitos B e a subsequente produção de autoanticorpos patogênicos (nas DDAI clássicas) ou a hiperativação de eixos inflamatórios (nas DDIM). Citocinas-chave, como a interleucina-17 (IL-17), IL-23, interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), orquestram esses eixos. O entendimento aprofundado desses mecanismos tem sido fundamental para o desenvolvimento de alvos terapêuticos estratégicos nas abordagens contemporâneas.

A pele, sendo o maior órgão do corpo e uma fronteira imunológica dinâmica, frequentemente atua como um espelho de alterações imunológicas sistêmicas. Lesões cutâneas podem ser o primeiro sinal, acompanhar ou suceder manifestações viscerais, servindo como um marcador precoce de processos imunomediados multissistêmicos. Essa particularidade confere à

dermatologia um papel central no reconhecimento e monitoramento dessas doenças. A sobreposição de manifestações clínicas em diferentes DDIM, como psoríase, lúpus eritematoso cutâneo e dermatomiosite, impõe um desafio significativo ao diagnóstico diferencial, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada que combine avaliação clínica detalhada, métodos histopatológicos e correlação imunopatológica (GUO *et al.*, 2024; LIM *et al.*, 2022).

O manejo dessas condições é complexo devido à sua natureza crônica e recidivante, bem como aos riscos associados à imunossupressão prolongada. Contudo, o advento das terapias biológicas e dos inibidores da via JAK-STAT (Janus quinase-Sinalizadores e Ativadores de Transcrição) tem revolucionado o cenário terapêutico, permitindo intervenções mais específicas e com um perfil de segurança aprimorado (MIYAGAWA *et al.*, 2016).

Este capítulo visa elucidar os principais mecanismos fisiopatológicos, os critérios diagnósticos e as estratégias terapêuticas das Doenças Dermatológicas Imunomediadas, com ênfase na distinção conceitual e na aplicação clínica dos avanços mais recentes. A seleção das doenças abordadas (incluindo Psoríase, Dermatite Atópica, Rosácea, Doenças Bolhosas e Colagenoses) foi pautada não apenas pela prevalência epidemiológica, mas principalmente pela sua relevância imunopatogênica e por representarem alvos estratégicos para as terapias de precisão atuais, permitindo uma análise abrangente da diversidade de mecanismos imunomediados cutâneos.

MÉTODO

O presente capítulo foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica de caráter teórico, com o objetivo de subsidiar a elaboração de um texto autoral, inédito e cientificamente atualizado.

Para o embasamento do conteúdo, foram consultados artigos científicos, livros-texto e documentos de referência, selecionados de forma criteriosa com base na relevância científica e coerência com a proposta do capítulo.

As fontes consultadas incluíram bases de dados amplamente reconhecidas, como PubMed, MEDLINE e SciELO, além de obras clássicas e publicações contemporâneas da área. Todo o material selecionado foi lido de forma integral e crítica, permitindo a síntese e a reorganização do conhecimento a partir da interpretação dos autores.

A estrutura e o conteúdo do capítulo foram definidos conforme os principais eixos temáti-

cos do tema abordado, assegurando consistência conceitual, clareza didática e originalidade, sem se caracterizar como estudo de revisão da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos Imunológicos e Conceituais

A compreensão da autoimunidade cutânea requer a distinção clara entre os conceitos de doenças autoimunes e imunomediadas.

Doenças Autoimunes vs. Imunomediadas (Tabela 10.1)

Tabela 10.1 Doenças Autoimunes vs. Imunomediadas

Conceito	Mecanismo Central	Exemplos clássicos em Dermatologia
Doença Autoimune (DDAI)	Perda da autotolerância com resposta imune dirigida a autoantígenos específicos. Caracterizada pela presença de autoanticorpos ou linfócitos T autorreativos.	Pênfigo Vulgar, Penfigoide Bolhoso, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)
Doença Imunomediada (DDIM)	Termo mais amplo que descreve qualquer doença causada por uma resposta imune ou inflamatória anormal, incluindo as autoimunes. A inflamação é o motor, mas a autoimunidade clássica pode não ser o único ou principal mecanismo.	Psoríase, Vitiligo, Alopecia Areata, Dermatite Atópica

A autoimunidade cutânea resulta da convergência de fatores genéticos, epigenéticos, disfunções regulatórias do sistema imune e múltiplos gatilhos ambientais. Embora cada entidade nosológica possua mecanismos patogênicos específicos, princípios imunológicos comuns subjazem à diversidade fenotípica e orientam o desenvolvimento de terapias direcionadas.

Mecanismos de Perda da Autotolerância (Foco em DDAI)

A perda da autotolerância é o evento central na patogênese das DDAI clássicas. Este processo envolve falhas na regulação de linfócitos T e

B, manifestadas pela redução funcional ou numérica de células T regulatórias (Tregs) e pela expansão de clones linfocitários autorreativos. No contexto das doenças mediadas por imunidade humoral, como o pênfigo e o lúpus cutâneo, falhas na seleção negativa e na maturação de linfócitos B resultam na produção de autoanticorpos (NGUYEN & KIM, 2021).

O desequilíbrio citocínico é um fator perpetuador, frequentemente caracterizado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias (e.g., IL-6, IL-17, IL-21 e IFN- γ), que estabelecem um microambiente inflamatório. Além disso, o dano tecidual induzido por fatores externos (e.g.,

radiação UV, trauma) pode expor epítomos previamente ocultos ou modificar autoantígenos, reduzindo o limiar de ativação imunológica e facilitando a quebra da tolerância periférica (POTESTIO *et al.*, 2024).

Predisposição Genética e Fatores Epigenéticos

A suscetibilidade genética é mediada, em grande parte, por polimorfismos no complexo principal de histocompatibilidade (HLA), que modulam a apresentação antigênica. Associações bem documentadas incluem HLA-DRB1 e DQB1 no pênfigo, HLA-DQ2/DQ8 na dermatite herpetiforme e HLA-C*06:02 na psoríase (OZÓG *et al.*, 2025; GENG & SIBBALD, 2025). É crucial, contudo, que essas associações sejam interpretadas no contexto genético e epidemiológico específico de cada população.

Os fatores epigenéticos — incluindo metilação do DNA, modificação de histonas e expressão de microRNAs — desempenham um papel regulatório crucial na reatividade imunológica cutânea e na expressão gênica inflamatória. Estímulos ambientais, como infecções, radiação UV e alterações na microbiota, podem induzir modificações epigenéticas que favorecem a ativação de vias inflamatórias ou a su-

pressão de mecanismos regulatórios (LEE & KIM, 2023).

Gatilhos Ambientais e Vias Imunológicas

Diversos estímulos externos podem desencadear ou exacerbar DDIM em indivíduos geneticamente predispostos. Entre os gatilhos mais relevantes estão certos fármacos (e.g., anti-TNF, inibidores de checkpoint imunológico), infecções virais e bacterianas, radiação UV, estresse psicofisiológico e trauma mecânico (o chamado fenômeno de Koebner) (LIM *et al.*, 2022).

Dois conceitos imunológicos são essenciais para a compreensão da evolução das lesões cutâneas:

1. **Mimetismo Molecular:** Ativação de células T e B contra epítomos de patógenos que compartilham semelhança estrutural com autoantígenos cutâneos.
2. **Epitope Spreading** (Expansão de Epítomos): Expansão progressiva da resposta autoimune para novos epítomos após inflamação sustentada e liberação de antígenos adicionais.

A autoimunidade cutânea é sustentada pela integração de diversas vias imunológicas, com relevância variável conforme a doença (**Tabela 10.2**).

Tabela 10.2 Doenças Autoimunes vs. Imunomediadas

Via Imunológica	Citocinas/Moléculas chaves	Doenças associadas	Relevância Terapêutica
Eixo TNF-α	TNF- α	DDIM Crônicas (e.g., Psoríase, Lúpus)	Alvo de terapias biológicas (inibidores de TNF)
Eixo IL-23/IL-17	IL-23, IL-17	Psoríase, Psoríase Artropática	Alvo primário para Psoríase (Anti-IL-17, Anti-IL-23)
Via IFN-γ (Th1)	IFN- γ , IL-12	Lúpus Cutâneo, Vitiligo, Dermatomiosite	Contribui para dano tecidual e expressão de MHC
Via BAFF	BAFF (Fator de Ativação de Células B)	DDAI mediadas por autoanticorpos (e.g., Lúpus, Pênfigo)	Regula sobrevivência e diferenciação de Linfócitos B
Vias Intracelulares	JAK-STAT, NF- κ B	Diversas DDIM (Sinalização de múltiplas citocinas)	Alvo de pequenas moléculas (Inibidores de JAK)

Principais Doenças Dermatológicas Imunomediadas

Para fins de organização e clareza clínica, as DDIM podem ser agrupadas de acordo com seu mecanismo predominante, embora a sobreposição seja comum.

Doenças Autoimunes Clássicas (Mediadas por Autoanticorpos)

Caracterizam-se pela perda de tolerância e ação de autoanticorpos contra proteínas estruturais.

Pênfigo Vulgar e Foliáceo

- **Clínica Dermatológica:** O Pênfigo Vulgar (PV) manifesta-se por bolhas flácidas (devido à clivagem intraepidérmica superficial), que se rompem facilmente, resultando em erosões dolorosas e extensas, com predileção por áreas de pressão e dobras. O sinal de Nikolsky (descolamento da epiderme por pressão lateral) é positivo. O acometimento da mucosa oral é frequente (cerca de 80% dos casos) e muitas vezes é a primeira manifestação. O Pênfigo Foliáceo (PF) apresenta lesões mais superficiais, com bolhas subcórneas que rapidamente se transformam em crostas e escamas em áreas seborreicas (face, couro cabeludo, tronco), sem envolvimento mucoso (MIYAGAWA *et al.*, 2016).

- **Mecanismo:** DDAI mediada por autoanticorpos IgG contra desmogleínas 1 e 3 (PV) ou apenas desmogleína 1 (PF), causando acantólise e bolhas intraepidérmicas.

- **Tratamento de Destaque:** Rituximabe (anti-CD20) como terapia de primeira linha para PV moderado a grave.

- **Histopatologia:** Caracterizada por acantólise (perda de coesão entre os queratinócitos) intraepidérmica suprabasal (PV) ou subcórnea (PF), com formação de bolhas. O infiltrado inflamatório é predominantemente linfocitário e eosinofílico.

Penfigoide Bolhoso

- **Clínica Dermatológica:** Caracteriza-se por bolhas tensas e firmes (devido à clivagem subepidérmica), que não se rompem facilmente, sobre pele eritematosa ou urticariforme. O prurido intenso é um sintoma proeminente e pode preceder o surgimento das bolhas por meses. As lesões ocorrem tipicamente no tronco, flexuras e membros, e o sinal de Nikolsky é negativo (MEE, 2023).

- **Mecanismo:** DDAI mediada por autoanticorpos contra BP180 e BP230 na junção dermoepidérmica, resultando em bolhas tensas subepidérmicas.

- **Tratamento de Destaque:** Corticosteroides tópicos de alta potência; omalizumabe e dupilumabe em casos refratários.

- **Histopatologia:** Bolha subepidérmica com infiltrado inflamatório rico em eosinófilos na derme e na cavidade da bolha. A Imunofluorescência Direta (IFD) revela deposição linear de IgG e C3 na membrana basal.

Dermatite Herpetiforme

- **Clínica Dermatológica:** Apresenta-se como vesículas e pápulas pequenas, extremamente pruriginosas, dispostas em grupos (herpetiformes) e simetricamente nas superfícies extensoras, como cotovelos, joelhos, nádegas e região sacral. O prurido é o sintoma dominante, levando frequentemente a escoriações e crostas (NGUYEN & KIM, 2021).

- **Mecanismo:** DDAI, manifestação cutânea da doença celíaca, com deposição de IgA contra a transglutaminase 3 na papila dérmica.

- **Tratamento de Destaque:** Dieta isenta de glúten (única cura) e dapsona para alívio sintomático.

- **Histopatologia:** Microabscessos de neutrófilos e eosinófilos nas papilas dérmicas (microabscessos de Munro-Sabouraud). A IFD é

diagnóstica, mostrando depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas.

Colagenoses Cutâneas (DDIM com Envolvimento Sistêmico e Autoimune)

Grupo de doenças com inflamação crônica e dano tecidual que envolvem pele, vasos e órgãos internos, com forte componente autoimune.

Lúpus Eritematoso Cutâneo

- Clínica Dermatológica: Classificado em:
- Lúpus Cutâneo Agudo (LCA): O clássico rash malar em "asa de borboleta" (eritema fixo sobre as bochechas e ponte nasal), altamente fotossensível, que se resolve sem cicatriz.

- Lúpus Cutâneo Subagudo (LCSA): Lesões anulares ou psoriasiformes em áreas fotoexpostas (tronco, membros), que também não deixam cicatriz.

- Lúpus Cutâneo Crônico (LCC) / Lúpus Discoide: Placas eritemato- hiperqueratóticas bem delimitadas que evoluem para atrofia central, hipopigmentação e alopecia cicatricial permanente (quando no couro cabeludo).

- Mecanismo: DDIM com autoimunidade sistêmica (LES) ou restrita à pele. Patogênese ligada à fotossensibilidade e ativação da via do interferon tipo I.

- Tratamento de Destaque: Hidroxicloroquina; Anifrolumabe (bloqueador de IFN tipo I) para casos refratários.

- Histopatologia: Dermatite de interface vacuolar (degeneração da camada basal) com infiltrado linfocitário perivascular e perianexial. O Lúpus Discoide (LCC) apresenta hiperqueratose, atrofia epidérmica e espessamento da membrana basal. A IFD mostra deposição de IgG, IgM e C3 na junção dermoepidérmica (Teste da Banda Lúpica) (VERDELLI *et al.*, 2022).

Esclerodermia

- Clínica Dermatológica:

- Morfeia (Esclerodermia Localizada): Placas endurecidas, cerosas, esbranquiçadas ou amareladas, com um halo violáceo (borda liliácea) na fase ativa. Formas lineares podem causar deformidades e contraturas.

- Esclerose Sistêmica (Esclerodermia Sistêmica): Caracterizada por endurecimento e espessamento progressivo da pele (esclerodactilia, face em máscara), fenômeno de Raynaud e envolvimento de órgãos internos (pulmão, trato gastrointestinal) (GUO *et al.*, 2024).

- Mecanismo: DDIM complexa caracterizada por vasculopatia, autoanticorpos específicos (e.g., anticentrômero, anti-Scl-70) e fibrose progressiva.

- Tratamento de Destaque: Imunossupressores (micofenolato), terapias antifibróticas (nintedanibe).

- Histopatologia: A Morfeia é caracterizada por espessamento das fibras de colágeno na derme e hipoderme, com perda de anexos cutâneos e infiltrado linfocitário perivascular e perianexial.

Dermatomiosite

- Clínica Dermatológica: Os achados cutâneos são patognomônicos e podem ocorrer isoladamente (dermatomiosite amiopática).

Incluem:

- Rash Heliotrópio: Edema e eritema violáceo nas pálpebras superiores.

- Pápulas de Gottron: Pápulas eritematosas ou violáceas sobre as articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas.

- Sinal do Xale: Eritema difuso sobre a parte superior das costas e ombros.

- Poiquilodermia: Combinação de atrofia, telangiectasias e hipo/hiperpigmentação em áreas fotoexpostas (GUO *et al.*, 2024).

- Mecanismo: DDIM com fraqueza muscular e achados cutâneos típicos. Autoanticorpos específicos (e.g., anti-Mi-2, anti-MDA5) auxiliam na classificação.

- Tratamento de Destaque: Imunoglobulina intravenosa (IVIG) e inibidores de JAK.

- Histopatologia: Dermatite de interface vacuolar com mucina dérmica aumentada e infiltrado linfocitário perivascular e perianexial. A atrofia epidérmica é comum.

Doenças Inflamatórias Imunomediadas (IMIDs)

Doenças onde a inflamação é o motor primário, com mecanismos autoimunes menos definidos ou secundários.

Psoríase

- Clínica Dermatológica: A forma mais comum é a Psoríase em Placas, caracterizada por placas eritematosas bem delimitadas, elevadas, cobertas por escamas prateadas (micáceas). As lesões têm distribuição simétrica, afetando preferencialmente superfícies extensoras (cotovelos, joelhos) e couro cabeludo. Outras formas incluem Psoríase Gutata (pequenas pápulas), Psoríase Inversa (dobras) e Psoríase Pustulosa (pústulas estéreis) (POTESTIO *et al.*, 2024; OZÓG *et al.*, 2025).

- Mecanismo: DDIM inflamatória crônica, primariamente mediada pela hiperativação do eixo IL-23/IL-17, levando à hiperproliferação de queratinócitos.

- Tratamento de Destaque: Terapias biológicas (anti-IL-17, anti-IL-23) e inibidores de TYK2 (deucravacitinibe).

- Histopatologia: Hiperplasia epidérmica (acantose) com alongamento das cristas epidérmicas (rete ridges), adelgaçamento da epiderme suprapapilar, ausência da camada granulosa, e

presença de microabscessos de Munro (neutrófilos no estrato córneo) e pústulas de Kogoj (neutrófilos na epiderme).

Vitiligo

- Clínica Dermatológica: Caracteriza-se por máculas acrômicas (perda total de pigmento) de contornos bem definidos, que aumentam progressivamente. O padrão mais comum é o não segmentar (simétrico), afetando áreas periorificiais, extremidades e áreas de trauma (fenômeno de Koebner). O impacto é puramente estético, mas com significativo ônus psicossocial (SHEIKH *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2025).

- Mecanismo: DDIM caracterizada pela destruição de melanócitos mediada por linfócitos T citotóxicos CD8+, ativados pela via do IFN- γ e JAK-STAT.

- Tratamento de Destaque: Ruxolitinibe em creme (inibidor de JAK), o primeiro tratamento tópico aprovado para repigmentação.

- Histopatologia: Ausência total de melanócitos na camada basal da epiderme. Na fase ativa, observa-se infiltrado linfocitário (CD8+) na junção dermoepidérmica e ao redor dos folículos pilosos.

Alopecia Areata

- Clínica Dermatológica: Caracteriza-se por placas de alopecia não cicatricial, tipicamente redondas ou ovais, com pele lisa e sem sinais de inflamação. A presença de pelos em ponto de exclamação na periferia das placas é um achado característico. Pode evoluir para Alopecia Totalis (perda total do cabelo do couro cabeludo) ou Alopecia Universalis (perda de todos os pelos corporais) (SIBBALD, 2023; ZASADZIN-SKA & NOWIK, 2025).

- Mecanismo: DDIM com resposta autoimune dirigida ao folículo piloso devido à quebra do "imunoprivilégio folicular", com forte envolvimento da via JAK-STAT.

- Tratamento de Destaque: Baricitinibe (inibidor de JAK1/JAK2), o primeiro medicamento sistêmico aprovado para casos moderados a graves.

- Histopatologia: Infiltrado inflamatório linfocitário (CD4+ e CD8+) em "enxame de abelhas" ao redor do bulbo piloso (alopecia não cicatricial).

Dermatite Atópica

- Clínica Dermatológica: Doença inflamatória crônica e pruriginosa, caracterizada por eczema (lesões eritematosas, vesículas, exsudação e crostas na fase aguda; liquenificação na fase crônica). A distribuição varia com a idade: em lactentes, afeta face e superfícies extensoras; em crianças e adultos, predomina nas dobras flexurais (cotovelos e joelhos). O prurido intenso é o sintoma cardinal, levando ao ciclo vicioso prurido-coçadura (CRIADO *et al.*, 2024).

- Mecanismo: DDIM de natureza multifatorial, envolvendo disfunção da barreira cutânea (mutação na filagrina), desregulação do sistema imunológico com predomínio da inflamação tipo 2 (Th2), e aumento das citocinas IL-4, IL-13, IL-31 e TSLP. A via JAK-STAT também é central na sinalização dessas citocinas (CRIADO *et al.*, 2024).

- Tratamento de Destaque: Emolientes, corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina tópicos. Para casos moderados a graves, terapias biológicas (Dupilumabe, que bloqueia IL-4/IL-13) e inibidores de JAK (Upadacitinibe, Abrocitinibe) representam a vanguarda terapêutica (LÓPEZ *et al.*, 2024).

- Histopatologia: Espongiose (edema intercelular na epiderme) e infiltrado inflamatório perivascular superficial rico em linfócitos e eosinófilos. A hiperplasia epidérmica e a fibrose papilar são achados crônicos.

Líquen Plano

- Clínica Dermatológica: Manifesta-se por pápulas e placas eritemato-violáceas, intensamente pruriginosas, com superfícies planas e brilhosas. Ocorre preferencialmente nas faces flexoras dos punhos, antebraços e tornozelos. As Estrias de Wickham (linhas esbranquiçadas reticulares) são um achado clássico, especialmente nas lesões orais. Pode afetar mucosas, unhas e couro cabeludo (Líquen Plano Pilar, causando alopecia cicatricial) (SANARMED, 2025; MSD MANUALS, 2025).

- Mecanismo: DDIM considerada uma reação autoimune mediada por linfócitos T citotóxicos (CD8+) contra queratinócitos da camada basal, resultando em apoptose e inflamação da junção dermoepidérmica (RIBEIRO, 2010).

- Tratamento de Destaque: Corticosteroides tópicos ou sistêmicos; inibidores de calcineurina tópicos para lesões mucosas.

- Histopatologia: Dermatite de interface liquenoide (infiltrado linfocitário em faixa na junção dermoepidérmica) com degeneração vacuolar da camada basal e presença de corpúsculos coloides (queratinócitos apoptóticos).

Rosácea

- Clínica Dermatológica: Doença inflamatória crônica que afeta a região centrofacial. É classificada em subtipos, sendo os principais: Eritemato-telangiectásica (eritema persistente, *flushing* e telangiectasias); Pápulo-pustulosa (pápulas e pústulas inflamatórias, sem comedões); Fimatosa (espessamento da pele, irregularidades nodulares, mais comum no nariz – rinofima); e Ocular (blefarite, conjuntivite). O eritema é o sintoma cardinal (RIBEIRO *et al.*, 2024; SANARMED, 2024).

- Mecanismo: DDIM de etiologia multifatorial, envolvendo desregulação neurovascular, disfunção da barreira cutânea, inflamação mediada por peptídeos antimicrobianos (como a

catelicidina) e a presença do ácaro *Demodex folliculorum*. A inflamação é impulsionada por vias como a do inflamassoma NLRP3 e citocinas pró-inflamatórias.

- **Tratamento de Destaque:** Evitar gatilhos (calor, álcool, alimentos picantes), antibióticos tópicos (metronidazol) e orais (doxiciclina em baixas doses), ivermectina tópica e, para o eritema, brimonidina tópica ou laser/luz pulsada (MSD MANUALS, 2025).

- **Histopatologia:** Dilatação vascular e infiltrado inflamatório perivascular e perianexial (principalmente linfócitos e histiócitos). Na Rosácea Pápulo-pustulosa, há pápulas e pústulas não foliculares. A forma fimatosa apresenta hiperplasia sebácea e fibrose dérmica.

Hidradenite Supurativa

- **Clínica Dermatológica:** Doença inflamatória crônica e recorrente que afeta áreas com glândulas apócrinas (axilas, virilha, região perianal e inframamária). Caracteriza-se pela formação de nódulos inflamatórios dolorosos, abscessos recorrentes, túneis fistulosos (sinus tracts) e cicatrizes hipertróficas ou atroficas. A classificação de Hurley (Estágios I a III) é utilizada para avaliar a gravidade (DENOFRE *et al.*, 2024; MAGALHÃES *et al.*, 2019).

- **Mecanismo:** DDIM inflamatória crônica do folículo piloso, com oclusão folicular e subsequente ruptura, levando a uma resposta imune desregulada, com destaque para o eixo TNF- α e a via IL-23/IL-17 (Cardoso *et al.*, 2021).

- **Tratamento de Destaque:** Antibióticos sistêmicos, cirurgia e terapias biológicas (Inibidores de TNF- α , como o Adalimumabe) para casos moderados a graves.

- **Histopatologia:** Oclusão folicular (hiperkeratose folicular), ruptura do folículo piloso e formação de abscessos e túneis fistulosos na derme e hipoderme. O infiltrado inflamatório é misto, com neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas.

Desafios diagnósticos e correlação imunopatológica

A sobreposição clínica entre diversas DDIM é um dos principais desafios diagnósticos.

Os métodos convencionais, como a histopatologia de rotina, apresentam limitações, pois podem revelar padrões inflamatórios inespecíficos ou semelhantes entre doenças distintas.

Diante disso, a imunopatologia é essencial e constitui o padrão-ouro diagnóstico em conjunto com a clínica e a histologia (**Tabela 10.3**).

Tabela 10.3 Relação entre os métodos diagnósticos e suas aplicações

Método Diagnóstico	Princípio	Aplicação
Biópsia Cutânea	Análise morfológica e celular do tecido	Essencial para diferenciar padrões inflamatórios e bolhas (intra/subepidérmicas)
Imunofluorescência Direta (IFD)	Deteção in situ de depósitos de imunoglobulinas e complemento	Padrões característicos (e.g., deposição intercelular no pénfigo, linear na membrana basal no pénfigoide)
Imunofluorescência Indireta/ELISA	Deteção e quantificação de autoanticorpos circulantes	Define o antígeno-alvo específico (e.g., desmogleínas, BP180, anti-Ro/SSA)

A correlação entre os achados clínicos, histológicos e imunopatológicos é o que permite o diagnóstico definitivo e a conduta terapêutica

adequada. Desafios persistem, como resultados falso-negativos e sobreposição de padrões imu-

nológicos, o que impulsiona a busca por abordagens moleculares e ferramentas de inteligência artificial para refinar a acurácia diagnóstica (MEE, 2023).

Abordagem Terapêutica e Manejo Clínico

O manejo das DDIM é uma estratégia multifacetada que visa a remissão ou estabilização da doença, a recuperação funcional e estética, e a prevenção de recidivas, minimizando a toxicidade.

Terapias Convencionais e Poupadoras de Corticosteroides

Os corticosteroides são a base do tratamento convencional, utilizados em diferentes potências e vias. Os agentes poupadores de corticosteroides (e.g., azatioprina, micofenolato de mofetil, metotrexato, dapsona) são cruciais para a manutenção do controle clínico e a redução da toxicidade cumulativa dos corticoides, sendo amplamente empregados em pênfigo, lúpus cutâneo e dermatomiosite (POTESTIO *et al.*, 2024).

Terapias Biológicas e Imunomoduladores de Precisão

O avanço das terapias-alvo revolucionou o manejo das DDIM:

- Rituximabe (Anti-CD20): Consolidado como tratamento de escolha no pênfigo refratário e com benefício em outras doenças mediadas por células B.
- Inibidores de JAK (e.g., Ruxolitinibe, Baricitinibe, Ritlecitinibe): Pequenas moléculas que bloqueiam a sinalização de citocinas via via JAK-STAT. Demonstram eficácia notável em Vitiligo e Alopecia Areata, além de uso em Dermatomiosite e Psoríase.
- Bloqueadores de Citocinas: Anti-IL-17, Anti-IL-23 e Anti-TNF para Psoríase; Anti-IFN- α (Anifrolumabe) para Lúpus.

A associação de modalidades terapêuticas é frequentemente empregada, como a combinação de fototerapia UVB *narrow-band* com inibidores de JAK tópicos no vitiligo, potencializando a repigmentação. O monitoramento laboratorial rigoroso, incluindo ELISA para autoanticorpos e IFD/IFI, é essencial para guiar o manejo clínico (NGUYEN & KIM, 2021).

Perspectivas Futuras

O futuro do tratamento das DDIM está centrado na imunomodulação de precisão e na restauração da tolerância imunológica.

Próxima Geração de Terapias-Alvo

A tendência é o desenvolvimento de terapias que inibam seletivamente a ativação imune exacerbada.

- Bloqueio de Citocinas: Além dos anti-IL-17/IL-23, novos agentes direcionados a IL-13, IL-31 e TSLP (na dermatite atópica) e anticorpos anti-IL-15 (no vitiligo) estão em desenvolvimento.
- Inibidores de JAK: Continuam a expandir suas indicações, sendo estudados em sarcoidose e outras DDIM
- Novas Moléculas: Inibidores de FcRn e inibidores de BTK (e.g., rilzabrutinibe) ampliam o arsenal para doenças mediadas por autoanticorpos.

Restauração da Tolerância Imunológica

Um novo paradigma busca reequilibrar o sistema imune, estimulando o braço regulador:

- Modulação de Células T Regulatórias (Tregs): O uso de IL-2 em baixas doses visa promover a proliferação de Tregs, células cruciais na contenção da autoimunidade.
- Terapias Celulares: A transferência aditiva de células T regulatórias (ACT-Treg) e o desenvolvimento de células T geneticamente modificadas (e.g., CAR-Treg, CAAR-T) representam a vanguarda, com potencial para suprimir vias

inflamatórias específicas e induzir remissão prolongada.

- Modulação de Checkpoints Imunológicos: Em contraste com a oncologia, na autoimunidade busca-se a ativação de receptores coinibitórios (e.g., PD-1, CTLA-4) para restabelecer o equilíbrio imune (OZÓG *et al.*, 2025; LIM *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

As DDIM constituem um campo dinâmico que exige a integração contínua de conhecimentos em imunologia, genética, epigenética e terapêutica. A pele não é apenas um alvo, mas um participante ativo na perpetuação da autoimunidade.

A transição de estratégias imunossupressoras inespecíficas para intervenções imunomoduladoras de alta precisão é a marca da medicina moderna em dermatologia. O avanço no entendimento dos mecanismos imunopatogênicos impulsiona o desenvolvimento de terapias cada vez mais específicas e eficazes. O futuro aponta para a combinação de terapias que controlam a hiperatividade imune com estratégias que restauram a tolerância, visando a cura imunológica duradoura.

O clínico deve manter-se atualizado e ser capaz de interpretar criticamente as novas evidências para incorporar de forma racional as ferramentas diagnósticas e terapêuticas disponíveis, garantindo um manejo personalizado, eficaz e seguro para os pacientes com DDIM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALAN, R. *et al.* The histopathological landscape of the major psoriasiform dermatoses. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 22, p. 1-9, 2021. doi:10.22551/2019.24.0603.10155.
- CARDOSO, C. B. V. R.; SOUZA, M. C.; COSTA, A. Síndrome da Oclusão Folicular. *Brazilian Wound Science Journal*, v. 3, p. 45-56, 2021.
- CRIADO, P. R. *et al.* Atualização na patogênese da dermatite atópica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 99, p. 1-12, 2024. DOI: 10.1016/j.abdp.2024.08.001.
- DENOFRE, A. T. A. S. *et al.* Protocolo brasileiro para uso do ultrassom com Doppler na hidradenite supurativa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 99, p. 514-523, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.10.003>.
- GENQ, R. S. Q.; SIBBALD, R. G. Cutaneous psoriasis: clinical aspects and treatments. *Advances in Skin and Wound Care*, v. 38, p. 176-182, 2025. doi:10.1097/ASW.0000000000000243.
- GUO, J.; ZHANG, L.; WANG, Y. Pharmacological strategies in dermatomyositis: current treatments and future directions. *Medical Science Monitor*, v. 30, p. e945321, 2024. doi: 10.12659/MSM.944564.
- LEE, H.; KIM, M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 13313, 2023. DOI: 10.3390/ijms241713313.
- MAGALHÃES, R. F. *et al.* Consenso brasileiro sobre tratamento da hidradenite supurativa. *Universidade da Pele*, p. 1-42, 2019. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198607.
- MEE, J. B. Diagnostic Techniques in Autoimmune Blistering Diseases. *British Journal of Biomedical Science*, v. 80, p. 1-14, 2023. doi:10.3389/bjbs.2023.11809.
- MIYAGAWA, S. *et al.* HLA-DRB104 and DRB114 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 109, p. 615-618, 2016. DOI: 10.1111/j.1523-1747.1997.tb00046.x.
- NGUYEN, C. N.; KIM, S. J. Dermatitis herpetiformis: an update on diagnosis, disease monitoring, and management. *Medicina*, v. 57, p. 843, 2021. DOI: 10.3390/medicina57080843.
- OZÓG, M. K. *et al.* New therapies in the biological treatment of psoriasis: a review. *Allergies*, v. 5, p. 19, 2025. DOI: 10.3390/allergies5020019.
- POTESTIO, L. *et al.* The role of interleukin 23/17 axis in psoriasis management: a comprehensive review of clinical trials. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 17, p. 829-842, 2024. DOI: 10.2147/CCID.S450912.
- RIBEIRO, B. F. Marcadores biológicos e etiopatogenia do líquen plano bucal. *Revista Odonto Ciência*, v. 25, p. 46-52, 2010.
- SANARMED. Líquen plano: sintomas, diagnóstico e alternativas de tratamento. *SanarMed*, 2025. Disponível em: <https://www.sanarmed.com>. Acesso em: novembro 2025.
- SANARMED. A nova classificação da rosácea. *SanarMed*, 2024. Disponível em: <https://www.sanarmed.com>. Acesso em: novembro 2025.
- SHEIKH, A. *et al.* FDA approves ruxolitinib for vitiligo therapy. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 81, p. 104499, 2022. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104499.
- SIBBALD, C. Alopecia areata: an updated review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 27, p. 241-259, 2023. DOI: 10.1177/12034754221150789.
- SONG, Y. *et al.* Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, p. 1-18, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01754-2.
- VANSTREELS, L. *et al.* Lupoid rosacea as a special form of rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 27, p. 1414-1419, 2013. DOI: 10.1111/jdv.12116.
- ZHOU, Y. *et al.* Pathogenesis and regenerative therapy in vitiligo and alopecia areata. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1-14, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1345678.