

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

ANA MARTHA ADAIME

PÊNFIGO VULGAR: RELATO DE CASO

Porto Alegre

2011

ANA MARTHA ADAIME

PÊNFIGO VULGAR: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dra. Manoela Domingues Martins

Porto Alegre

2011

CIP- Catalogação na Publicação

Adaime, Ana Martha

Pênfigo vulgar : relato de caso / Ana Martha Adaime. – 2011.
30 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

Orientadora: Manoela Domingues Martins

1. Pênfigo. 2. Úlceras orais. I. Martins, Manoela Domingues. II. Título.

Elaborada por Ida Rossi - CRB-10/771

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ajudar a me manter com fé e persistência.

A meu noivo, pelo apoio, pela compreensão, pelo carinho e pela dedicação em todos os momentos.

A minha família, por me dar força e agüentar, pacientemente, as horas e horas em que precisei estar ausente.

A minha colega Dáfini Zuchetto Knak, pela cumplicidade na empreitada do TCC e por ser uma verdadeira amiga.

Aos queridos professores, minha orientadora - Manô, e seu marido, Marco Antônio Trevizani Martins, por gentilmente me aceitaram de braços abertos e darem o melhor de si para a formação de seus alunos.

A professora Carmen Beatriz Borges Fortes, pelo carinho e apoio incondicional.

A minhas amigas e colegas, Bruna Genari, Maiara Mundstock Jahnke e Monique Estér Ponte, que, durante todo o tempo de faculdade, estiveram a meu lado tanto nos momentos difíceis quanto nos bons, sempre dispostas, companheiras e solícitas, minhas flores, amigas para sempre.

Aos meus demais amigos, que, seja com a presença ou com a palavra, fizeram meus dias mais felizes.

RESUMO

ADAIME, Ana Martha. **Pênfigo vulgar**: relato de caso. 2011. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

Pênfigo vulgar é uma doença mucocutânea crônica, auto-imune e rara que se caracteriza pela formação de bolhas intra-epiteliais resultantes da perda de adesão entre as células epiteliais pela deposição de auto-anticorpos. Usualmente, acomete indivíduos na faixa etária dos 50 anos de idade e pode exibir predisposição genética. As lesões bucais e cutâneas estão presentes ao mesmo tempo em 90% dos pacientes, além disso, as lesões bucais precedem as de pele em 50% dos casos. Clinicamente, as bolhas rapidamente se rompem deixando úlceras dolorosas com fundo necrótico e halo eritematoso. Porém, a mucosa e a pele normal podem apresentar formação de bolha após uma fricção mecânica (sinal de Nikolsky). As lesões intrabucais podem acometer qualquer área da mucosa, todavia há maior prevalência no palato. Em pele, há manifestação mais freqüente na cabeça, tórax e axilas. O diagnóstico final necessita de biópsia seguida de avaliação histopatológica com observação de acantólise intra-epitelial e células de Tzanck. Imunofluorescência direta do tecido revela presença de IgG ou IgM e componentes do sistema complemento nos espaços intercelulares. Imunofluorescência indireta pode apresentar auto-anticorpos circulantes no soro do paciente. A terapia permanente com corticóides e/ou imunossuppressores é a principal abordagem para essas lesões. O prognóstico para pacientes com pênfigo não é previsível, porém essa doença gera grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e, em alguns casos, a evolução poder ser fatal. O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de pênfigo vulgar com manifestação em pele e boca, bem como realizar uma revisão de literatura desta complexa doença.

Palavras- chave: Pênfigo vulgar. Doença autoimune. Úlcera bucal.

ABSTRACT

ADAIME, Ana Martha. **Pemphigus vulgaris**: a case report. 2011. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

Pemphigus vulgaris is a chronic mucocutaneous disease, autoimmune and rare, that is characterized by intra-epithelial blistering resulting from loss of adhesion between epithelial cells by deposition of autoantibodies. It usually affects individuals between the ages of 50 years of age and genetic predisposition can display. The oral and cutaneous lesions are present at the same time in 90% of patients, in addition, the oral lesions preceding the skin in 50% of cases. Clinically, the bubbles quickly burst leaving painful ulcers with necrotic base and erythematous halo. However, the normal mucosa and skin may have a bubble after formation of mechanical friction (Nikolsky's sign). The intra-oral lesions may affect any area of the mucosa, although there is a higher prevalence in the palate. In skin, there are common manifestation in the head, chest and armpits. The final diagnosis requires biopsy followed by histopathologic evaluation with observation of intra-epithelial acantholysis and Tzanck cells. Direct immunofluorescence of the tissue revealed the presence of IgG or IgM and system complement's components in the intercellular spaces. Indirect immunofluorescence may show circulating autoantibodies in the serum of the patient. Permanent therapy with corticosteroids and/or immunosuppressants is the main approach for these lesions. The prognosis for patients with pemphigus is not predictable, but this disease causes major impact on quality of life of patients and in some cases the evolution can be fatal. The objective of this study is to report a case of pemphigus vulgaris with demonstration in skin and mouth, and hold a review of the literature of this complex disease.

Keywords: Oral pemphigus vulgaris. Autoimmune disease. Oral ulcers

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Esquema de adesão intercelular do tipo desmosomo.....	11
FIGURA 2 - Estrutura esquemática de um desmosomo.....	12
FIGURA 3 - Imunofluorescência direta.....	14
FIGURA 4 (a e b) - Aspecto clínico em pele do colo.....	20
FIGURA 4 (c e d) - Aspecto clínico em boca.....	20
FIGURA 5 (a e b) - Aspecto histopatológico.....	21
FIGURA 6 (a, b e c) - Aspecto clínico da regressão das lesões em pele e boca após corticoterapia tópica e sistêmica.....	21

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Classificação quanto aos tipos de pênfigo.....	15
TABELA 2 - Doenças relacionadas ao diagnóstico diferencial do pênfigo vulgar.....	16
TABELA 3 - Tratamentos para pênfigo.....	18

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
2.1	Epidemiologia.....	10
2.2	Etiopatogenia.....	10
2.3	Aspectos clínicos.....	12
2.4	Aspectos histológicos.....	13
2.5	Diagnóstico.....	13
2.6	Diagnósticos diferencial.....	14
2.7	Tratamento.....	16
2.8	Prognóstico.....	18
3	RELATO DE CASO CLÍNICO.....	20
4	DISCUSSÃO.....	22
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O pênfigo foi reconhecido como uma doença há mais de dois séculos e seu nome foi designado originalmente por Wichmann em 1971. O termo “pênfigo” provém do grego *pemphix*, que significa bolha ou vesícula (IOANNIDES *et al*, 2008; MIGNOGNA *et al*, 2009). Segundo Robinson (1997), Cotell (2000), Araújo (2006) e De Carli (2011), o pênfigo pode ser sub- classificado em quatro tipos principais: pênfigo vulgar (PV), pênfigo vegetante, pênfigo eritematoso e pênfigo foliáceo. Já Hashimoto (2003), Lagha (2005) subdivide o pênfigo em seis tipos principais: pênfigo vulgar (de mucosa, mucocutâneo e vegetante), pênfigo superficial (foliáceo, eritematoso, endêmico), pênfigo paraneoplásico, pênfigo IgA, pênfigo herpetiforme e pênfigo induzido por medicamentos. O autor Martel (2001), inclui, além dos seis mais um subtipo no pênfigo superficial, sendo ele pênfigo seborréico, além disso subdivide o pênfigo IgA em mais cinco subtipos. Conforme Lagha (2005) a classificação do tipo de pênfigo dependerá da localização das lesões dentro do epitélio e da proteína de adesão envolvida na patogênese. Ainda, Araújo (2006) e Ioannides (2008) afirmam que no pênfigo foliáceo e no eritematoso as bolhas surgem na porção mais superficial (alta) do epitélio, logo abaixo do estrato córneo, enquanto que, no pênfigo vulgar e no vegetante as bolhas se formam nas camadas mais profundas. De Carli (2011) diferencia, clinicamente, o pênfigo vegetante do vulgar, por aquele apresentar bolhas que se desenvolvem em massas verrucóides vegetantes, visto que após a formação das vesículas, tecido de granulação hipertrófico irá se desenvolver nas áreas desnudadas. Além disso, são mais raras as manifestações bucais ulceradas no pênfigo vegetante que no vulgar, em seu lugar, predominam crescimentos friáveis que sangram ao menor toque. O autor ainda mostra que esse tipo de pênfigo é predominantemente cutâneo e, no início da patologia, há o envolvimento do vermelhão dos lábios e da mucosa oral.

O PV é a forma mais comum, correspondendo a cerca de 70% (SANTOS *et al*, 2009) a 80% (LAGHA *et al*, 2005; VAILLANT, 1999) de todos os casos notificados. Inicialmente, afeta a mucosa bucal, seguido pelas lesões em pele, mas outros sítios também podem ser acometidos tais como: mucosa conjuntiva, nariz, faringe, esôfago, laringe e genitália. Caracteriza-se por ser uma doença mucocutânea, de evolução crônica, podendo ser letal. Embora sua etiologia seja desconhecida, sabe-se que sua patogênese envolve a produção de auto-anticorpos que se ligam a proteínas desmossômicas encontradas nas junções celulares de epitélio de revestimento impedindo a adesão entre as células. (LAGHA *et al*, 2005; SANTOS *et al*, 2009; VAILLANT, 1999)

O PV é considerado uma doença universal e relativamente rara, sendo mais prevalente em adultos entre a quinta e sexta décadas de vida e menos freqüente em adolescentes e crianças (LAMEY *et al*, 1992; MONCADA *et al*, 1982; AHMED *et al*, 1983). É mais comum entre judeus e povos de origem mediterrânea. Alguns autores defendem que não é estabelecida predileção por nenhum dos sexos, entretanto outros apontam que há maior prevalência entre mulheres. (LAMEY *et al*, 1992; ROBINSON *et al*, 1997)

Clinicamente as lesões do PV se apresentam como bolhas ou vesículas que ulceram facilmente, caracterizando lesões de longa duração e que usualmente não cicatrizam sem o uso de medicamento. As lesões de mucosa bucal costumam anteceder as de pele em 50% dos casos, podendo haver discrepância de alguns dias ou meses entre o aparecimento delas. Embora apareçam antes, as lesões de boca costumam demorar mais para responder a terapêutica quando comparado as lesões cutâneas (NEVILLE *et al*, 2002). As lesões podem ocorrer em qualquer sítio da mucosa bucal, porém o local de maior acometimento é o palato, sendo que a gengiva é o local com menor frequência de manifestação da doença. (VAILLANT, 1999)

O diagnóstico é clínico associado à biópsia seguida de exame histopatológico, porém, em alguns casos, a imunofluorescência tem se mostrado fundamental para o diagnóstico definitivo (SANTOS *et al*, 2009). O tratamento apresenta caráter multidisciplinar, envolvendo o uso de medicamentos que diminuem a resposta imunológica do indivíduo tais como corticóides e imunossupressores. O prognóstico para o paciente com pênfigo vulgar não é previsível, sendo que o tratamento é mantido por toda a vida do paciente. (LAGHA *et al*, 2005; SANTOS *et al*, 2009)

As lesões bucais do PV vêm acompanhadas de importante sintomatologia e longa duração gerando um impacto negativo na qualidade de vidas do seu portador (LAGHA *et al*, 2005). Este trabalho tem por objetivo apresentar um caso clínico de pênfigo vulgar com manifestações em pele e boca, bem como revisar a literatura dessa complexa doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O PV é uma doença auto-imune cujas manifestações iniciais envolvem a mucosa bucal acima de 50% dos casos (NEVILLE *et al*, 2002), com acometimento cutâneo associado em 90% dos pacientes (SIEGEL *et al*, 1991). Apresenta evolução crônica; não é curável, mas tratável e pode ocorrer em qualquer parte da mucosa ou da pele.

2.1 Epidemiologia

O pênfigo não apresenta uma prevalência significativa; contudo, estima-se que sua incidência atinja de um a cinco casos por milhão ao ano na população geral (LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002; SCULLY *et al*, 2002). Esta doença parece atingir todas as raças, porém, parece ser mais comuns entre judeus Ashkenazi, Gregos e descendentes de Indianos em função da associação entre um alelo haplótipo de antígeno leucocitário humano (HLA) (ARAÚJO *et al*, 2006; IOANNIDES *et al*, 2008; LAGHA *et al*, 2005). O PV corresponde a cerca de 80% de todos os casos de pênfigo (LAGHA *et al*, 2005). Acomete normalmente adultos na faixa etária da quinta e sexta décadas de vida, com média de 50 anos de idade (NEVILLE *et al*, 2002). Alguns casos são relatados em crianças, adolescentes e idosos (IOANNIDES *et al* 2008). Em relação à distribuição entre os sexos, há controvérsia na literatura; enquanto alguns autores defendem não haver distinção entre ambos (NEVILLE *et al*, 2002; WANKE *et al*, 1990), outros relatam haver predileção por mulheres na ordem de 2:1 (LAMEY *et al*, 1992) e de 3:2 (MASHKILLEYSON *et al*, 1988).

Tem sido sugerido que vários subtipos de pênfigo são geneticamente predeterminados, porém a ocorrência de múltiplos casos em uma mesma família ou herança de pais e filhos é muito raro. (IOANNIDES *et al* 2008; MIGNOGNA *et al*, 2009)

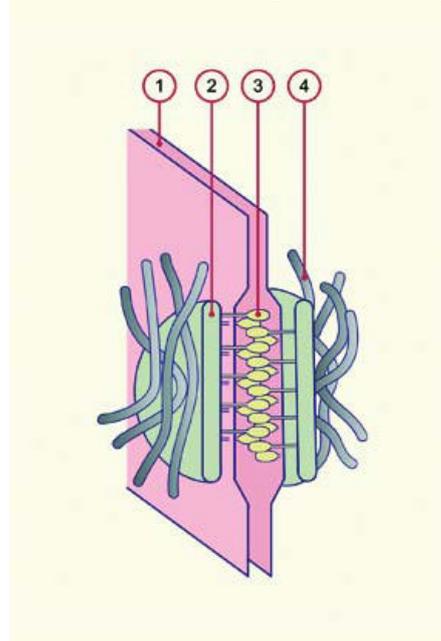
Existe uma associação bem estabelecida entre a HLA com antígenos DR4, DR14, desmogleina 1 e desmogleina 3. Vários estudos epidemiológicos em Judeus, não Judeus e na população Japonesa mostram que a presença de alelos HLA DRβ1*0402, HLA DRβ1*1401 e HLA B-15 são altamente prevalentes no PV. (AHMED *et al*, 1991; AHMED *et al*, 1993; IOANNIDES *et al* 2008; MIGNOGNA *et al*, 2009)

2.2 Etiopatogenia

A etiologia do PV é desconhecida, porém a patogenia envolve a produção anormal, de auto-anticorpos que se fixam em estruturas da adesão da superfície das células epiteliais, que acabam por agir como antígenos (Figuras 1 e 2). Esses supostos antígenos são glicoproteínas transmembrânicas que fazem parte da estrutura do desmossomo – responsável pela união

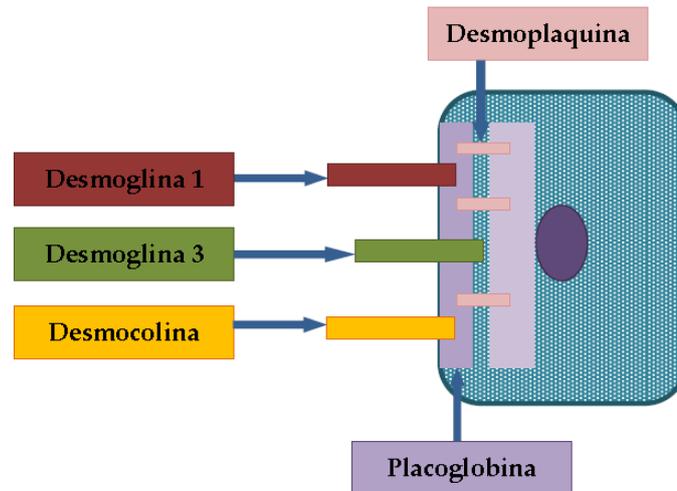
celular intra-epitelial – e são conhecidas como desmogleínas e desmocolinas. O PV encontra-se relacionado às desmogleínas, sendo que, dependendo do tipo de desmogleína envolvida na patologia, há variação quanto à localização das lesões. Quando a atuação dos auto-anticorpos age contra apenas as desmogleínas tipo 3, há formação de bolhas na mucosa; o acometimento mucocutâneo tem relação com as desmogleínas dos tipos 1 e 3. Os auto-anticorpos se unem a esses componentes desmossomais, por conseguinte inibem de maneira efetiva a interação molecular que é responsável pela aderência. Esse fenômeno culmina em um ataque imunológico sobre os desmossomos, que acarreta uma separação intra-epitelial, chamada acantólise, formando uma bolha (HASHIMOTO, 2003; IOANNIDES *et al*, 2008; LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002). Acredita-se na participação do sistema complemento C3 ativado como reforço para a etiologia do pênfigo e, também, dos componentes C1q e C4 da via clássica (ARAÚJO *et al*, 2006). Ainda, acredita-se que, dentre os fatores predisponentes mais importantes, estão os alelos HLA, cuja associação com os antígenos DR4, DR14, DQ1 e DQ3 é estabelecida, verificada pela presença de tipos específicos desse alelo em povos de origem judaica e mediterrânea e sua relação com o desenvolvimento de pênfigo vulgar (IOANNIDES *et al*, 2008).

Figura 1 - Esquema de adesão intercelular do tipo desmossomo. 1- espaço intercelular; 2-placa citoplasmática de desmoplaquina (serve para adesão do desmossomo); 3-desmogleína (que pode ser de vários tipos, dependendo da célula a que pertence) e 4-filamentos de queratina ancorados na placa de desmoplaquina.



Fonte: Lagha et al, 2005.

Figura 2 - Estrutura esquemática de um desmossomo



Fonte: De Carli et al, 2011.

2.3 Aspectos Clínicos

Clinicamente, o PV se caracteriza por apresentar lesões em forma de bolhas ou vesículas que rompem facilmente, provocando dor (NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007), além de sensação de queimação, o que, também, afeta o apetite do paciente (LAGHA *et al*, 2005).

Ao exame físico, observam-se erosões e ulcerações superficiais e irregulares distribuídas pela mucosa bucal. Qualquer parte da mucosa pode ser afetada, todavia palato, mucosa labial e ventre lingual são envolvidos com maior frequência. É raro os pacientes relatarem ou o clínico notar a presença de bolhas ou vesículas intrabucais, pois elas apresentam um teto fino e friável rompendo-se rápido e facilmente. Praticamente todos os pacientes apresentam envolvimento bucal (NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007). As lesões de pele surgem algumas semanas ou meses após as lesões bucais aparecerem, têm aspecto de bolhas flácidas preenchidas por um fluido límpido (LAGHA *et al*, 2005). Em pele, as lesões ocorrem principalmente na cabeça, tórax e dobras axilares (AZULAY *et al*, 2006; LEAL, 2007; NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007).

Essas vesículas ou bolhas logo sofrem ruptura, em geral dentro de algumas horas a alguns dias, deixando uma superfície ulcerada eritematosa. Tais erosões de pele apresentam odor fétido elas podem ser múltiplas e extensas, encontrando-se marginadas por retalhos de bolhas rotas, algumas vezes, também por bolhas que ainda não romperam. Um achado marcante que caracteriza o PV ativo cutâneo é o sinal de Asboe-Hansen positivo, que consiste da progressão de uma bolha que é apertada gentilmente, porquanto o conteúdo líquido “corre”

sob a pele (NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007). Outro sinal clínico indicativo de doença ativa é o sinal de Nikolsky positivo. Este se caracteriza pelo surgimento de bolha ao se aplicar uma pressão firme lateral em área de pele ou mucosa aparentemente normais (LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007). Esse sinal, embora altamente sugestivo para pênfigo, não é específico e pode mesmo encontrar-se ausente em alguns casos (LAGHA *et al*, 2005). No PV, pode haver, também, acometimento ocular, porém é mais raro e se apresenta como conjuntivite bilateral. Se não tratadas as lesões de pele e de boca tendem a permanecer e, com o tempo, alcançar áreas superficiais maiores. (NEVILLE *et al*, 2002; SAMPAIO *et al*, 2007).

2.4 Aspectos Histológicos

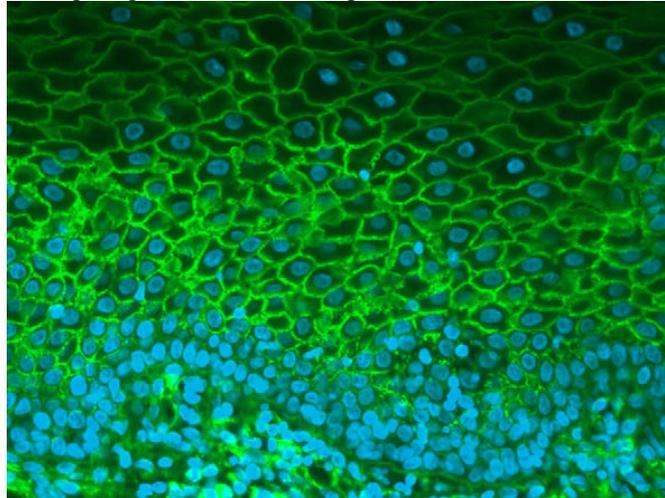
Os cortes histológicos dos espécimes de biópsia do tecido perilesional apresentam típica separação intra-epitelial, ocorrendo acima da camada de células basais. Eventualmente, pode descamar toda a camada superficial do epitélio, restando apenas as células da camada basal, que são descritas como lembrando “carreira de pedras tumulares”. A separação das células epiteliais ocorre à custa de acantólise, fenômeno que representa a separação das células da camada espinhosa, levando as células epiteliais a assumir formato arredondado (células de Tzanck). As células de Tzanck podem ser encontradas flutuando no espaço vesicular entre a camada basal e o estrato espinhoso. Inicialmente não é observado infiltrado inflamatório, porém, após a formação e rompimento da bolha, pode ser verificado, no tecido conjuntivo subjacente, infiltrado de células inflamatórias crônico de leve a moderado (NEVILLE *et al*, 2002).

2.5 Diagnóstico

Frente a lesões bolhosas/ulcerativas crônicas em mucosa e/ou pele, são formuladas hipóteses de diagnóstico que usualmente envolve PV, Penfigóide Benigno de Mucosa e Liquen Plano. O exame complementar mais indicado para estes casos é a biópsia incisional de tecido ao redor de lesão seguida de exame histopatológico. Em vários casos é utilizado conjuntamente exame de imunofluorescência direta (Figura 3) do tecido perilesional congelado ou contido em solução de Michel. Nesse exame, verifica-se um depósito homogêneo, em quase todos pacientes com a doença, de anticorpos (geralmente IgG e IgM) e componentes do complemento (normalmente C3) na região intercelular das células epiteliais. Por vezes, pode-se realizar a imunofluorescência indireta, que serve para identificar a

presença de auto-anticorpos circulantes no plasma do paciente. Nos pacientes com PV se verifica positividade em 80% a 90% dos casos (LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002).

Figura 3 - Imunofluorescência direta. Observar o depósito de anticorpos IgG entre as células epiteliais.



Fonte: Scully *et al*, 2007.

2.6 Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico feito precocemente favorece o controle da doença. É necessário realizar diagnóstico diferencial com algumas doenças cujos sintomas lembram o PV, além deste com as suas variantes. Nas tabelas 1 e 2, pode-se observar ligeiramente algumas diferenças entre essas doenças, entretanto, é necessário aprofundar o conhecimento sobre cada uma delas, para se obter o diagnóstico. As principais lesões bolhosas/ulcerativas crônicas que fazem o diagnóstico diferencial com PV são: penfigóide cicatricial, penfigóide bolhoso, liquen plano, pênfigo paraneoplásico. Além dessas, existe uma condição genética rara conhecida como pênfigo benigno crônico ou doença de Hailey-Hailey, cuja manifestação se faz em forma de lesões cutâneas erosivas, no entanto o acometimento bucal não é comum (NEVILLE *et al*, 2002).

Tabela 1 – Classificação dos tipos de pênfigo

TIPO	CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS	ANTICORPO ASSOCIADO	ANTÍGENO ALVO
Pênfigo Vulgar	caracterizados por lesões bucais persistentes e dolorosas, dobras cutâneas podem ser afetadas, odor fétido, placas avermelhadas		
PV mucosa		IgG	Desmogleína 3
PV mucocutâneo		IgG	Desmogleínas 1 e 3
Pênfigo vegetante		IgG	Desmogleínas 1 e 3
Pênfigo Superficial	caracterizados principalmente por lesões cutâneas		
Pênfigo foliáceo		IgG	Desmogleína 1
Pênfigo eritematoso		IgG	Desmogleína 1
Pênfigo Endêmico			
Brasil		IgG	Desmogleína 1 e Desmocolina 1
Tunisia		IgG	Desmogleínas 1 e 3
Colômbia		IgG	Desmogleína 1
Pênfigo Paraneoplásico	caracterizado pela proliferação de vários tipos de tumores, particularmente linforreticulares	IgG	Desmoplaquina I/II, Desmogleínas 1 e 3, Envoplaquina, Periplaquina, Antígenos kilodalton 170 e 230
Pênfigo IgA	lesões exsudativas com pus	IgA	Desmocolina 1 e outros antígenos inespecíficos
Pênfigo Herpetiforme	lesões parecidas com uma rosa	IgG	Desmogleínas 1 e 3
Pênfigo Induzido por Medicamentos	lesões cutâneas principalmente	IgG	Heterogêneo

Fonte: adaptação de LAGHA et al, 2005

Tabela 2 – Doenças relacionadas ao diagnóstico diferencial do pênfigo vulgar

DOENÇA OU CONDIÇÃO	SINAIS E SINTOMAS
Penfigóide de mucosa	Depósitos lineares de IgG na junção dermo-epidermal (demonstrado pela imunofluorescência direta)
Líquen plano erosivo	Estrias de Wickham perto das erosões
Penfigóide bolhoso	Bolhas ou vesículas tensas e preenchidas com fluido, que pode se desenvolver em pele normal ou eritematosa, intenso prurido, lesões simétricas e tendendo a aparecer em áreas de flexão e inserção dos membros, na parte interna-anterior das coxas e do abdômen, sendo raro na mucosa
Dermatose linear IgA	Lesões pruriginosas em forma de bolhas simétricas
Dermatite herpetiforme	Inicia na adolescência ou em adultos jovens, desenvolvendo-se em lesões com remissão espontânea; bolhas simétricas e/ou vesículas pruriginosas nos cotovelos, joelhos e nádegas
Epidermólise bolhosa adquirida	Desenvolvimento de bolhas a menor fricção, cicatrizes em forma de anéis na extensão dos lados da lesão nos membros e nas articulações
Doença de Behçet	Úlceras com bordas regulares, rodeadas por um halo vermelho com uma parte fibrinosa ao redor
Eritema multiforme	Lesões cutâneas semelhantes a uma rosa (3 áreas concêntricas com uma bolha inconsistente no centro), abas persistentes formando pseudomembranas ou crostas nos lábios
Lupus eritematoso disseminado	Sintomas sistêmicos (por exemplo, febre, astenia) freqüentemente acompanhados de petéquias, boca seca e edema
Doença de Crohn e colitíase retal hemorrágica	Sinais mucocutâneos e dor abdominal, aftose bucal, astenia, perda de peso, anorexia
Toxidermia bolhosa (pigmentada, fixada e eritema bolhoso de Stevens-Johnson)	Início intenso, rápido desenvolvimento, freqüência de problemas na mucosa oral e sintomas gerais com necessidade de internação urgente em hospital
Estomatite ulcerativa crônica	Presença de lesões erosivas na mucosa oral
Deficiência de ácido fólico ou vitamina B12 (anemia perniciosa)	Dor na boca, língua eritematosa, astenia e anemia, entorpecimento nas extremidades e distúrbios psíquicos
Deficiência de ferro hipocrômica	Palidez, fadiga, cefaléias, vertigem, zumbido nos ouvidos, irritabilidade, insônia, problemas de concentração, sensibilidade ao frio, anorexia e náusea
Acrodermatite enteropática	Diminuição ou perda do cheiro e gosto, problemas com os sentidos, diarreia grave, alopecia, hipertensão

Fonte: adaptação de LAGHA et al, 2005

2.7 Tratamento

O tratamento do PV é geralmente dividido em duas fases: uma fase de carga, para controlar a doença, e uma fase de manutenção, que é dividido em consolidação e tratamento afinado. O tratamento básico consiste em corticoterapia local (tópica) ou sistêmica (SCULLY *et al*, 2007). O corticóide local é usado em casos em que o PV não é extenso e as lesões são limitadas à cavidade bucal. Os corticosteróides tópicos podem ser prescritos na forma de gel, pomada ou bochecho administrado como monoterapia ou como terapêutica adjuvante de um tratamento sistêmico. Em alguns casos pode-se utilizar corticoterapia intralesional especialmente nas lesões persistentes. Esse tratamento, que dá resultados inconsistentes,

envolve injeções sublesionais dadas a cada 7 a 15 dias (RUOCCO *et al*, 2001). O tratamento deve ser interrompido após 3 injeções, se não houver melhora. Imunomoduladores, dentre os quais o Tacrolimus, também tem sido prescritos para PV (SCULLY *et al*, 2002; RUOCCO *et al*, 2001). Nos casos em que as lesões são muito extensas ou não responderam a corticoterapia local deve-se utilizar o corticóide sistêmico. A dose inicial depende da gravidade e da cronicidade das lesões. A dose diária de prednisona recomendada é de 0,5-2 mg / kg (LAGHA *et al*, 2005; TOTH *et al*, 2001). Dependendo da resposta, a dose vai sendo diminuída gradualmente até se chegar numa dose mínima terapêutica ministrada 1 vez ao dia pela manhã para minimizar os efeitos colaterais. Os corticóides sistêmicos utilizados por via oral tem efeitos colaterais a longo prazo incluindo atrofia adrenal, sensibilidade a infecções, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, miopatia, duodenite erosiva e osteoporose (LAGHA *et al*, 2005). Para minimizar os efeitos iatrogênicos, Lever e Schaumburg-Lever (1984) tem recomendado um tratamento chamado "regime de altas doses" com doses de carga muito alta (100-175 mg duas vezes ao dia durante 5 a 10 semanas), seguido pelo "esquema de baixas doses", que inclui uma redução rápida da dose durante algumas semanas, com uma dose de manutenção de 40 mg a cada 2 dias acompanhado por tratamento adjuvante local (LEVER *et al*, 1984). Todavia, faltam estudos randomizados controlados para comparar a eficácia e segurança de todos os protocolos. Em casos em que os corticóides são contra-indicados pode-se utilizar terapias como colchicina, talidomida, retinóides, azatioprina e ciclofosfamida. Alguns desses também têm sido utilizados como adjuvantes aos corticóides (Tabela 3). No entanto, o uso de terapia adjuvante permanece controversa. Portanto, ela só é usada nos casos em que os corticosteróides são contra-indicados, e, quando uma menor dosagem do corticosteróide é necessária, eles são prescritos como adjuvantes (BYSTRYN *et al*, 1996; LAGHA *et al*, 2005). Plasmaferese é usada para eliminar anticorpos responsáveis pela doença. Além de muitos efeitos colaterais, o uso de plasmaferese também é limitado por sua administração complicada e alto custo (BYSTRYN *et al*, 1996; RUOCCO *et al*, 2001). Imunoglobulinas intravenosas também vêm sendo testadas, entretanto seu mecanismo de ação não está claro (SCULLY *et al*, 2007). Imunomodulação com rituximab, infliximab, uso de inibidores de proteinases, de moléculas quiméricas específicas para reconhecimento e eliminação de células automune do tipo B e células T específicas para o alvo desmogleina-3 têm sido testados (SCULLY *et al*, 2007).

Alguns cuidados devem ser tomados em associação com a corticoterapia sistêmica, tais como suplemento com cálcio e vitamina, agentes protetores gástricos e tratamento com bisfosfonatos nos casos com osteopenia detectada. Como complemento ao tratamento

sistêmico em casos de lesões bucais deve-se manter uma higiene local rigorosa com um anti-séptico não alcoólico bucal diluído, assim como a adequação de restaurações e próteses. (LAGHA *et al*, 2005)

Tabela 3 – Tratamentos para pênfigo

Corticóide	Local	Tópico Intralesional		
	Sistêmico	Oral Parenteral		
Adjuvante	Imunossupressores	Azatioprina Ciclofosfamida Metotrexato Ciclosporina Clorambucil Micofenolato mofetil		
		Antiinflamatórios	Dapsone Sulfamidas Tetraciclina Minociclina Sais de ouro (ourotiomalato) Colchicina Retinóide Talidomida	
			Antimalárico	Hidroxicloroquina
			Terapia imunomoduladora	Plasmaferesis γ -globulinas intravenosa

Fonte: adaptação de LAGHA *et al*, 2005

2.8 Prognóstico

Antes do advento da corticoterapia, a fatalidade dessa doença excedia os 60 a 80% (NEVILLE *et al*, 2002), com mortalidade perto de 75% no primeiro ano, em função de infecções e desequilíbrio eletrolítico (LAGHA *et al*, 2005). Embora o percentual de letalidade tenha caído para 5 a 10% com o uso de corticóides, o risco de morte ainda é presente devido aos efeitos colaterais do tratamento (LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002). Tudo isso porque o uso prolongado de corticóides sistêmicos pode provocar diversas conseqüências ao organismo, dentre elas: diabetes melito, supressão adrenal, ganho de peso, osteoporose, úlceras pépticas, severas oscilações do estado de humor, além da susceptibilidade aumentada para uma vasta quantidade de infecções (NEVILLE *et al*, 2002).

O prognóstico para paciente com pênfigo vulgar não é previsível. O seguimento do paciente é imperativo. Existem alguns fatores que determinarão o prognóstico, como: idade,

tempo de início dos sintomas e do tratamento, extensão das lesões e dose de corticóides necessária para iniciar o controle da doença (LAGHA *et al*, 2005).

Usualmente, o sucesso do tratamento pode ser verificado pela mensuração dos títulos de auto-anticorpos circulantes, através da imunofluorescência indireta, porquanto o pênfigo vulgar esteja relacionado a níveis hormonais de anticorpos. Essa patologia raramente sofre resolução completa, todavia períodos de remissão e exacerbação são comuns (NEVILLE *et al*, 2002).

3 RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente de 53 anos de idade, do sexo feminino e caucasiana compareceu para avaliação queixando-se de “formação de bolha na boca”. Na história de doença atual, a paciente relatou que há 6 meses iniciara a formação de lesões bucais e que há 2 meses se formaram lesões na pele do tronco (Figuras 4a e 4b). Ela relatou ainda ter passado em consulta com dermatologista, o qual realizou uma biópsia de pele cujo resultado anátomo-patológico foi de dermatose acantolítica suprabasal.

Ao exame físico intra-bucal, notou-se múltiplas lesões ulceradas, rasas, mal delimitadas, distribuídas pela mucosa jugal e trígono retromolar direito e esquerdo. As lesões eram sensíveis a palpação e sangrantes ao toque (Figuras 4c e 4d).

Figura 4- (a) e (b) Aspecto clínico em pele do colo. Notar lesões eritematosas e ulceradas. (c) e (d) Aspecto clínico em boca. Observar úlceras rasas, mal delimitadas em mucosa jugal e região retromolar do lado direito e esquerdo.

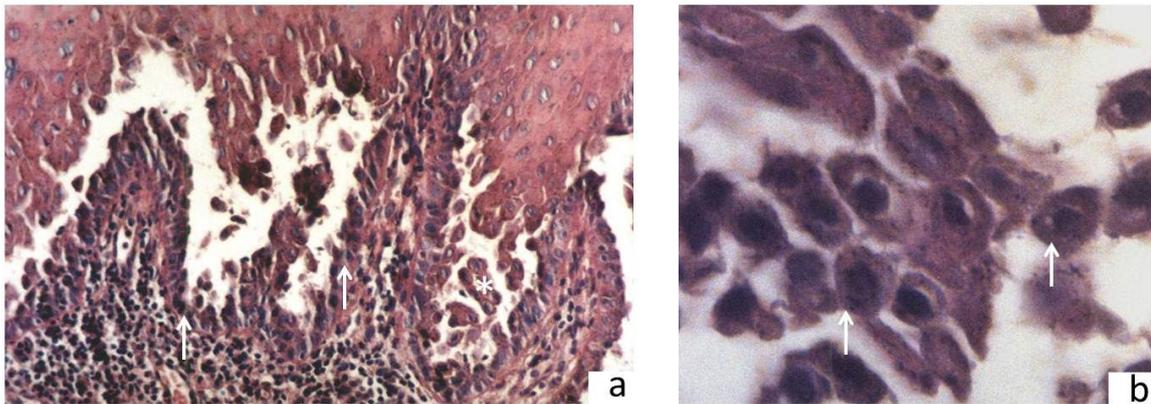


Fonte: Prof. Dr. Marco Antônio Trevizani Martins.

Frente ao quadro clínico, foram formuladas hipóteses de diagnóstico de manifestação bucal de pênfigo vulgar X penfigóide benigno de mucosa. Nesse caso, optou-se pela

realização de uma biópsia incisional e a peça operatória foi enviada para exame histopatológico, cujo resultado confirmou diagnóstico de pênfigo vulgar (figuras 9 e 10).

Figura 5 - Aspecto histopatológico. (a) Destacamento do epitélio devido à formação de fenda intraepitelial. Moderado infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo. (H&E, aumento original, 100x) (b) Células acantolíticas, arredondadas (células de Tzanck) observadas flutuando no interior da fenda. (H&E, aumento original, 400x)



Fonte: Prof. Dr. Marco Antônio Trevizani Martins.

O tratamento instituído envolveu os medicamentos: Diprogenta (tópico em pele), Ionil (shampoo), Celestone elixir (bochecho bucal) e prednisona 40 mg/dia. Após três meses de tratamento, houve regressão total das lesões bucais e cutâneas (Figura 6). Baseado nestes fatos, foi prescrita redução gradual da medicação sistêmica para triancinolona 32mg/dia por 1 mês, seguido de 24 mg/dia por 1 mês, 16 mg/dia por 1 mês e 8mg/dia por 1 mês. A paciente seguiu em controle clínico sem lesões em boca e em pele mantendo 8 mg/dia de triancinolona durante 3 anos.

Figura 6 - Aspecto clínico da regressão das lesões em pele(a) e boca(b e c) após corticoterapia tópica e sistêmica



Fonte: Marco Antônio Trevizani Martins

4 DISCUSSÃO

O pênfigo vulgar é uma doença auto-imune rara, bolhosa/ulcerativa com desenvolvimento crônico que pode se manifestar em mucosa e pele concomitantemente em 90% dos casos (SIEGEL *et al*, 1991). As lesões do PV podem afetar mucosa bucal, genital, ocular e epiderme. No caso clínico relatado neste trabalho, as lesões bucais antecederam em quatro meses as lesões em pele, corroborando as informações descritas por vários autores. (AZULAY *et al*, 2006; LAGHA *et al*, 2005; LAMEY *et al*, 1992; LEAL, 2007; NEVILLE *et al*, 2002; SCULLY *et al*, 2007). Em 75% a 80% dos casos, as lesões bucais aparecem primeiro e as lesões cutâneas são diagnosticados dentro de um período de 6 meses após o diagnóstico das lesões bucais em 99% dos casos. Tem sido relatado que em cerca de 70% dos casos os pacientes consultam em média quatro profissionais antes de obterem o diagnóstico definitivo (BICKLE *et al*, 2002; SCULLY *et al*, 2002; VAILLANT, 1999). Neste caso, a paciente precisou consultar dois profissionais, para que obtivesse diagnóstico e tratamento.

O PV geralmente afeta pessoas entre as idades de 50 e 60 anos, sendo que alguns autores defendem que não é estabelecida predileção por nenhum dos sexos, entretanto outros apontam que há maior predileção pelo sexo feminino. As lesões mostram um início muitas vezes insidioso e localizado. A boca é afetada por úlceras persistentes, dolorosas e uma sensação de queimação, que pode comprometer o paladar e o apetite. Na pele surgem bolhas flácidas cheias de líquido claro. Estas bolhas frágeis são facilmente rompidas, deixando áreas de ulceração e erosão na epiderme. Histologicamente, o PV se caracteriza por clivagem intra-epitelial, com uma camada basal celular formando a base do bolha (BICKLE *et al*, 2002; THIVOLET *et al*, 2001; VAILLANT, 1999). As características clínicas do caso relatado estão de acordo com a literatura em relação ao PV. A paciente era do sexo feminino, fato descrito por alguns autores como predominante nas lesões de pênfigo vulgar (LAMEY *et al*, 1992; MASHKILLEYSON *et al*, 1988). A idade da paciente, também, se enquadra com a faixa etária preferencial desta doença, entre a quinta e sexta décadas de vida (LAGHA *et al*, 2005; NEVILLE *et al*, 2002). Além disso, conforme observado na literatura (LAGHA *et al*, NEVILLE *et al*, 2002; SCULLY *et al*, 2007) as lesões da boca, usualmente, são diagnosticadas já na fase de úlcera, visto que as bolhas são friáveis e se rompem com facilidade.

Lesões que se manifestam como úlceras em boca compreendem um amplo grupo de doenças com etiologia e comportamento clínico distinto. A investigação da história clínica das ulcerações, sintomatologia, localização das mesmas, associação com sinais e sintomas sistêmicos é fundamental para a formulação das hipóteses de diagnóstico. Além disso, embora

haja divergência entre os autores quanto aos tipos de pênfigo, os que foram referidos com unanimidade são: pênfigo vulgar, pênfigo vegetante, pênfigo eritematoso e pênfigo foliáceo. No caso relatado a paciente, quando examinada pelo cirurgião-dentista, já apresentava o quadro de lesões ulcerativas crônicas em boca e em pele. Assim, lesões ulcerativas de curta duração/agudas foram excluídas tais como: eritema multiforme, estomatite aftosa recorrente e úlcera traumática. Frente a lesões ulcerativas crônicas e levando-se em conta o fato de serem lesões sintomáticas, múltiplas e localizadas em boca e pele descartou-se a possibilidade de neoplasia maligna. Os dois principais grupos de doenças que poderiam se manifestar desta forma seriam os de caráter auto-imune (pênfigo vulgar, penfigóide benigno de mucosa e liquen plano) e doença infecciosa crônica (sífilis secundária). Baseado nas características clínicas do caso apresentado nossas principais hipóteses de diagnóstico foram principalmente de PV e penfigóide benigno de mucosa. Na literatura, o diagnóstico diferencial do PV inclui algumas doenças mucocutâneas crônicas, que aparecem como bolhas, erosões e ulcerações. As principais são penfigóide benigno de mucosa e liquen plano erosivo. O penfigóide benigno de mucosa é clinicamente muito semelhante ao PV e a diferenciação entre ambos virá na análise histopatológica e imunofluorescência. O penfigóide benigno de mucosa manifesta-se, preferencialmente, em mucosas e raramente em pele. Além disso, essa patologia exhibe, no exame histopatológico, fendas subepiteliais e, na imunofluorescência direta, auto-anticorpos na interface entre o epitélio e o conjuntivo e não entre as células epiteliais como o PV. O liquen plano erosivo mostra, muitas vezes, na clínica, finas estrias esbranquiçadas entremeadas ou nas margens da lesão ulcerativa; além disso, as lesões em pele dessa doença são purpúreas recobertas por finas estriações. Também, no liquen plano não há positividade no sinal de Nikolsky. Na histopatologia, o liquen plano exhibe infiltrado inflamatório linfocitário formando uma faixa ou banda justaepitelial e apagamento da camada basal do epitélio. Caso haja separação entre o epitélio e o conjuntivo, esta ocorrerá abaixo da camada basal diferenciando do PV. Na imunofluorescência não são evidenciadas alterações no liquen plano. Em casos raros, lesões de PV podem clinicamente ser confundidas com lesão bucal de Doença de Crohn ou lesões ulcerativas causadas por deficiência de ferro, zinco, ácido fólico ou vitamina B12. A avaliação clínica minuciosa dos pacientes assim como o resultado da histopatologia e imunofluorescência é fundamental para a conclusão do diagnóstico dos casos. (BICKLE *et al*, 2002; COTELL *et al*, 2000; VAILLANT, 1999)

Considerando-se que o PV é uma doença sistêmica, auto-imune e de etiologia desconhecida, o tratamento consiste primariamente de corticóides sistêmicos (usualmente prednisona), embora possa haver necessidade da combinação com o uso de

imunossupressores. Inicialmente a dose utilizada de corticóides para tratar as lesões é maior, com a melhora dos sintomas, vai-se adequando a diminuição para tratar a doença. Em muitos casos são mantidas doses baixas de corticóides de forma permanente com o intuito de prevenir surtos de desenvolvimento da lesão (NEVILLE *et al*, 2002). Um aspecto importante do tratamento é o diagnóstico precoce e conseqüentemente início o mais rápido possível da terapia medicamentosa. As doses de corticóides são variáveis, dependendo da severidade da lesão e têm por objetivo reduzir os anticorpos circulantes. Corticóides tópicos podem ser usados para lesões persistentes na mucosa bucal (LAGHA *et al*, 2005). No entanto, a melhora nesse caso, é devido à absorção sistêmica dos agentes tópicos, o que resulta em uma dose sistêmica mais alta (NEVILLE *et al*, 2002). As lesões bucais são as primeiras a surgirem e as últimas a desaparecerem. Dessa maneira, terapia periodontal e rígido controle de higiene bucal são fundamentais para os pacientes portadores de pênfigo vulgar (LAGHA *et al*, 2005). Também, atentar para o monitoramento de microrganismos oportunistas, como o fungo *Candida*, por exemplo, é essencial.

A terapia medicamentosa no caso relatado objetivou o controle da doença e dos sintomas, mediante a diminuição da resposta inflamatória e da produção de auto-anticorpos da paciente (IONANNIDES *et al*, 2008). Para tanto, incluiu a utilização de corticóide e antimicrobiano de uso tópico na pele (Diprogenta – betametasona e gentamicina) associado a shampoo de ação queratolítica, antimicrobiano, antiinflamatório não-esteróide, antipruriginoso e antiproliferativo (Ionil – ácido salicílico, cloreto de benzalcônio, éteres laurílicos do polioxietileno e solução de coaltar); corticóide tópico para ação bucal (Celestone – betametasona) e corticóide de uso sistêmico (prednisona). Nota-se que o uso de corticóide continua sendo o tratamento de escolha mais utilizado para os casos de pênfigo vulgar (IONANNIDES *et al*, 2008). Com a remissão total das lesões de boca e de pele, a medicação sistêmica foi trocada para triamcinolona e reduzida gradualmente. Nota-se que esse tipo de tratamento vem sendo proposto e apresenta resultados satisfatórios (IONANNIDES *et al*, 2008; LAGHA *et al*, 2005; LAMEY *et al*, 1992; ROBINSON *et al*, 1997). A paciente seguiu em controle clínico, não apresentou lesões bucais ou cutâneas por 3 anos, conseguindo, dessa forma, manter uma dose baixa de corticoterapia sistêmica, importante para permanecer livre da influência de efeitos colaterais.

Fator importante a ser considerado é que o tratamento controla e pode manter a doença silenciosa, no entanto não há cura. Dessa maneira, não apenas se faz necessário o acompanhamento dos pacientes por longos períodos, como também o esclarecimento da

história natural da doença às pessoas acometidas. Cabe salientar que o prognóstico do pênfigo vulgar pode ser letal acima de 90% dos casos, quando nenhum tratamento é instituído.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PV é uma doença auto-imune mucocutânea crônica rara que usualmente exibe lesões bucais. Por vezes, as lesões bucais são os primeiros sinais clínicos desta doença sistêmica. Seu diagnóstico precoce é fundamental visto que, se não for tratada rapidamente, a doença tem uma alta taxa de morbidade e pode ser fatal em 5% a 10% dos casos. Baseado nesses fatos, o cirurgião-dentista deve não apenas conhecer essa doença, mas também realizar seu diagnóstico, para que o controle se inicie brevemente. Além disso, diversas lesões com comportamento clínico distinto podem fazer diagnóstico diferencial com o PV e necessitam ser investigadas na prática clínica. No caso apresentado, o diagnóstico de PV foi estabelecido com base nas características clínicas e microscópicas; e o tratamento, à base de corticóide sistêmico e tópico, promoveu o controle da doença. É importante ressaltar que o paciente portador de pênfigo vulgar deve ser mantido em controle clínico durante toda sua vida, visto que pode apresentar picos de remissão e progressão da doença.

REFERÊNCIAS

- AHMED, A.R. Clinical features of pemphigus. **Clin. Dermatol.**, New York, v. 1, no. 2, p. 13-21, Oct. 1983.
- AHMED, A.R. *et al.* Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, Washington, v. 88, no. 11, p. 5056–5060, June 1991.
- AHMED, A.R. *et al.* Linkage of Pemphigus Vulgaris Antibody to the Major Histocompatibility Complex in Healthy Relatives of Patients. **J. Exp. Med.**, New York, v. 177, no. 2, p. 419-424, Feb. 1993.
- ARAÚJO, D.B.; SIMÕES, C.C.; ARAÚJO, R.P.C. R. Manifestações bucais pênfigo. **Ci. Méd. Biol.**, Salvador, v. 5, n. 2, p. 181-187, maio/ago. 2006.
- AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R. **Dermatologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- BERNABÉ, D.G. *et al.* Tratamento do pênfigo vulgar oral com corticosteróides tópico e sistêmico associados a dapsona e pentoxifilina. **Rev. Odontol.UNESP**, Marília, v. 34, no. 1, p. 49-55, 2005.
- BICKLE, K.M.; ROARK, T.R.; HSU, S. S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. **Am. Fam. Physician**, Kansas, v. 65, no. 9, p. 1861–70, May 2002.
- BYSTRYN, J.C.; STEINMANN, N.M. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 132, no. 2, p. 203–212, Feb. 1996.
- COTELL, S.; ROBINSON, N.D.; CHAN, L.S. Autoimmune blistering skin diseases. **Am. J. Emerg. Med.**, Philadelphia, v. 18, no. 3, p. 288–299, May 2000.
- DE CARLI, J.P. *et al.* Pênfigo e suas variações. **Odonto**, São Bernardo do Campo, v. 19, no. 38, p. 15-29, jul. 2011.
- HASHIMOTO, T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. **Arch. Dermatol. Res.**, Berlin, v. 295, suppl. 1, s2-11, Apr. 2003.
- IOANNIDES, D.; LAZARIDOU, E.; RIGOPOULOS, D. Pemphigus. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, Amsterdam, v. 22, no. 12, p. 1478-1496, Dec. 2008.
- LAGHA, N.B. *et al.* Pemphigus vulgaris: a case-based update. **J. Can. Dent. Assoc.**, Ottawa, v. 71, no. 9, p. 667-682, Oct. 2005.
- LAMEY, P.J. *et al.* Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 74, no. 1, p. 54-57, July 1992.
- LEAL, F. **Atlas de dermatologia da semiologia ao diagnóstico**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

- LEVER, W.F.; SCHAUMBURG-LEVER, G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. **Arch. Dermatol.**, Chicago, v. 120, no. 1, p. 44-47, Jan. 1984.
- MARTEL, P.; JOLY, P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. **Clin. Dermatol.**, New York, v. 19, no. 6, p. 662-674. Nov./Dec. 2001.
- MASHKILLEYSON, N.; MASHKILLEYSON, A.L. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. **Acta Derm. Venereol.**, Stockholm, v. 68, no. 5, p. 413-421, 1988.
- MIGNOGNA, M.D.; FORTUNA, G.; LEUCI, S. Oral pemphigus. **Minerva Stomatol.**, Torino, v. 58, no. 10, p. 501-518, Oct. 2009.
- MONCADA, B. *et al.* Neonatal pemphigus vulgaris: role of passively transferred pemphigus antibodies. **Br. J. Dermatol.**, Oxford, v. 106, no. 4, . 465-467, Apr. 1982.
- NEVILLE, B.W. *et al.* **Patologia oral & maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- ROBINSON, J.C.; LOZADA-NUR, F.; FRIEDEN, I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 84, no. 4, p. 349-355, Oct. 1997.
- RUOCCO, E.; AURILIA, A.; RUOCCO, V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. **Dermatology**, New York, v. 203, no. 3, p. 201-207, 2001.
- SAMPAIO, A.S.P.; CASTRO RM; RIVITTI, E. **Dermatologia básica**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.
- SANTOS, T.S. *et al.* Importância do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce do pênfigo vulgar. **R.G.O.**, Porto Alegre, v. 57, n.3, p. 351-355, jul. 2009.
- SCULLY, C.; CHALLACOMBE, S.J. Pemphigus_vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandria: VA, v. 13, no.5, p. 397-408, 2002.
- SCULLY, C.; MIGNOGNA, M. Oral mucosal disease: pemphigus. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburg, v. 46, p. 272-277, July 2007.
- SIEGEL, M.A. *et al.* Diagnosis and management of commonly occurring vesiculo-erosive disorders. **Cutis**, New York, v. 47, no. 1, p. 39-43, Jan. 1991.
- THIVOLET, J.; JABLONSKA, S. Bullous disorders: from histology to molecular biology. **Clin. Dermatol.**, New York, v. 19, no. 5, p.538-543, Sept. 2001.
- THÓT, G.G.; JONKMAN, M.F. Therapy of Pemphigus. **Clin Dermatol**, New York, v. 19, no. 6, p. 761-767, Nov. 2001.

VAILLANT, L. Bullous autoimmune diseases of the oral mucosa. **Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.**, Paris, v. 100, no. 5, p. 230-239, Oct. 1999.

WANKE, C.F. *et al.* Tratamento de pênfigos: revisão de 31 casos. **An. Bras. Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 65, no. 3, p. 119-122, mar/jun. 1990.