

## REVISÃO DE LITERATURA

# Pênfigo e suas variações

Pemphigus and its variations

### RESUMO

**Introdução:** as doenças nas quais o sistema imunológico causa lesões no próprio organismo chamam-se doenças autoimunes, a exemplo do pênfigo, que é considerado um conjunto de doenças vesicobolhosas que podem acometer membranas mucosas e pele.

**Objetivo:** apresentar uma revisão de literatura atualizada acerca do pênfigo, englobando sua conceituação e etiologia, características clínicas, formas de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

**Conclusão:** o pênfigo é uma enfermidade crônica autoimune que com frequência se manifesta como lesões bolhosas iniciais na mucosa bucal, afetando posteriormente outras mucosas e a pele. Além disso, apresenta uma diversidade de lesões que podem ser incluídas no seu diagnóstico diferencial, as quais devem ser detalhadamente conhecidas pelo cirurgião dentista.

**Palavras-chave:** Pênfigo; Diagnóstico; Tratamento; Prognóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** diseases in which the immune system causes lesions in the body are called autoimmune diseases, such as pemphigus, which is considered a set of vesiculobullous diseases that can affect the mucous membranes and skin.

**Aim:** to present a review of current literature on pemphigus, including its concept and etiology, clinical features, methods of diagnosis, treatment and prognosis.

**Conclusion:** the pemphigus is a chronic autoimmune disease that often manifests itself as early bullous lesions in the oral mucosa, subsequently affecting other mucous membranes and skin. Moreover, it presents a variety of lesions that may be included in their differential diagnosis, which must be thoroughly known by the surgeon-dentist.

**Keywords:** Pemphigus; Diagnosis; Treatment; Prognosis.

João Paulo De Carli\*  
Paulo Henrique Couto Souza\*\*  
Fernando Henrique Westphalen\*\*  
Rafaela Elvira Rozza\*\*\*  
Solnete Oliveira da Silva\*\*\*\*  
Maria Salete Sandini Linden\*\*\*\*  
Micheline Sandini Trentin\*\*\*\*  
Norberto Perri Moraes\*\*\*\*\*

\* CD, Me, Doutorando em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil

\*\* CD, Me, Dr, Professor, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil

\*\*\* CD, Mestranda em Odontologia, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, PUCPR, Curitiba, PR, Brasil

\*\*\*\* CD, Me, Dr, Professor, Faculdade de Odontologia, UPF, Passo Fundo, RS, Brasil

\*\*\*\*\* CD, Me, Dr, Professor, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP, Araçatuba, SP, Brasil

### Endereço para correspondência:

João Paulo De Carli  
Rua Bento Gonçalves, 967/204, Centro  
99010-010 Passo Fundo/RS  
E-mail: joaoestomatologia@yahoo.com.br

Enviado: 20/10/2009

Aceito: 17/02/2010

## INTRODUÇÃO

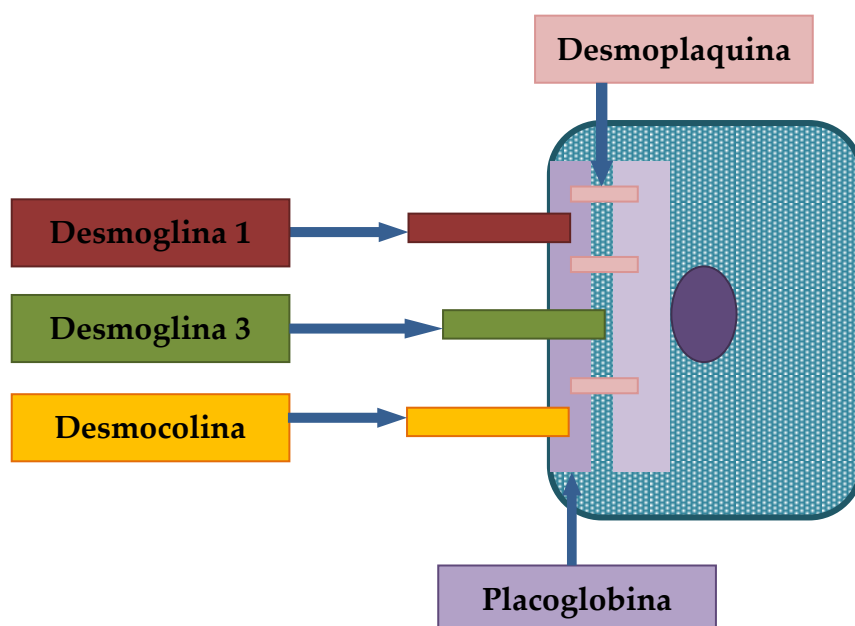
O sistema imune foi criado para defender o organismo, sendo formado por uma rede de órgãos, tecidos e células especializadas na função de defesa. Normalmente os anticorpos são proteínas produzidas pelo sistema imune para proteger o indivíduo de agentes agressores, no entanto às vezes o referido sistema ataca o próprio organismo promovendo uma inflamação que pode danificar vários órgãos. As doenças nas quais o sistema imune causa lesões no organismo chamam-se doenças autoimunes, a exemplo do pênfigo, que consiste numa doença mucocutânea crônica grave. Antigamente, as referidas doenças eram consideradas fatais quase que na totalidade dos casos, possuindo um prognóstico ruim. Atualmente, no entanto, devido ao aperfeiçoamento das alternativas terapêuticas, as variedades de pênfigo vêm sendo tratadas com maior facilidade<sup>1-3</sup>.

O objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão de literatura atualizada acerca do pênfigo, englobando sua conceituação e etiologia, características clínicas, formas de diagnóstico, tratamento e prognóstico.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Conceituação e etiologia

Pênfigo (do grego *pemphix* = bolha) é um conjunto de doenças vesicobolhosas que podem acometer membranas mucosas e pele. Até pouco tempo atrás o pênfigo possuía etiologia desconhecida. Entretanto, atualmente, adota-se como consenso que o mesmo representa um grupo de doenças autoimunes, uma vez que é notada nos portadores de pênfigo a presença de anticorpos contra as ligações intercelulares epiteliais pavimentosas, sendo que estes se ligam principalmente em proteínas de superfície dos queratinócitos e são predominantemente do tipo IgG1 e IgG4; este tem demonstrado ser fortemente patogênico e aquele pode ou não estar ligado à patogênese do Pênfigo. Eles reagem contra componentes dos complexos desmossomo-tonofilamento epiteliais. Os sítios moleculares específicos das subclasses de glicoproteínas de superfície foram identificados como sendo a desmogleína 3 e desmogleína 1, duas das várias proteínas da família desmossômica cadherina (Dsg1 e Dsg3) (Fig. 1). As referidas proteínas, quando destruídas, provocam a desintegração ou perda da aderência celular, produzindo assim a separação das células epiteliais conhecida como acantólise, com consequente formação de bolhas e/ou vesículas intraepiteliais<sup>2,4-9</sup>.



**Figura 1.** Esquema detalhado das proteínas desmosômicas<sup>10</sup>.

Para Beissert *et al.*<sup>6</sup>, a expressão da desmogleína 3 está restrita às camadas basal e suprabasal da epiderme, enquanto a desmogleína 1 se expressa nas camadas superficiais. Scully & Challacombe<sup>1</sup> e Darling & Daley<sup>6</sup> ainda afirmam que a expressão das desmogleínas varia: o epitélio bucal contém exclusivamente a desmogleína 3, enquanto a pele contém ambas, tanto a desmogleína 1 quanto a desmogleína 3.

### Características clínicas

As quatro formas de pênfigo mais conhecidas são: pênfigo vulgar, pênfigo vegetante, pênfigo foliáceo e pênfigo eritematoso<sup>2,3,5,11</sup>. Existe também, segundo Neville *et al.*<sup>5</sup>, uma variante de pênfigo a parte, denominada de pênfigo paraneoplásico. Atualmente, acredita-se que o pênfigo vegetante seja uma variante do pênfigo vulgar e que o pênfigo eritematoso seja uma variante do pênfigo foliáceo. Em relação à Estomatologia, as formas clínicas de maior interesse são o pênfigo vulgar e o pênfigo vegetante. A seguir, serão descritas as características clínicas peculiares a cada uma das formas de pênfigo<sup>2-5,11-14</sup>:

**a) Pênfigo vulgar:** é a mais comum das formas de pênfigo, constituindo-se quase que exclusivamente numa enfermidade que acomete pacientes da idade adulta (média de 50 a 60 anos) e sem predileção por sexo. Pode ser relativamente comum em determinados grupos étnicos, como nos judeus, indivíduos do norte da Índia ou povos do mediterrâneo, por exemplo, ou em pessoas com alguns antígenos de histocompatibilidade fenotípicos (HLA), o que leva a pensar em hereditariedade. O

pênfigo vulgar é uma doença importante, pois se não tratado pode levar a pessoa a óbito. Clinicamente se manifesta como bolhas e/ou vesículas que aparecem na pele e/ou mucosas (Fig. 2 e 3). Em cerca de 60% dos casos, os pacientes com pênfigo vulgar apresentam os primeiros sinais da doença na mucosa bucal (lesões associadas com a desmogleína 3), sendo que as lesões de boca podem preceder as lesões de pele (associadas com desmogleínas 1 e 3) por períodos de até um ano. As bolhas mucosas, por se encontrarem em ambiente úmido e por sofrerem traumatismos constantemente, são logo rompidas, transformando-se em erosões e ulcerações superficiais, persistentes e dolorosas, de fundo hemorrágico e bordas irregulares, que podem se manifestar até dois anos antes do acometimento sistêmico pela doença. Em alguns casos, apesar do fundo hemorrágico, as ulcerações podem se apresentar cobertas por uma pseudomembrana acinzentada, distribuindo-se ao acaso na mucosa bucal, embora o palato, a mucosa labial, a face inferior da língua e a gengiva sejam envolvidos com maior frequência. Neville *et al.*<sup>5</sup> e Femiano *et al.*<sup>14</sup> enfatizam que as lesões bucais do pênfigo vulgar são as mais difíceis de se resolver com o tratamento, o que tem levado à descrição destas lesões como sendo “as primeiras a aparecerem e as últimas a desaparecerem”. Segundo Neville *et al.*<sup>5</sup>, Darling & Daley<sup>3</sup> e Munõz-Corcuera *et al.*<sup>15</sup>, no diagnóstico diferencial do pênfigo vulgar devem-se incluir os processos alérgicos a alguns medicamentos (como as penicilinas), as úlceras traumáticas, a sialometaplasia necrotizante, o líquen plano erosivo, o eritema multiforme, a estomatite aftosa, a síndrome de Behcet, o herpes simples, o penfigóide bolhoso, o penfigóide benigno das mucosas e o líquen plano bolhoso. Associadas ao pênfigo vulgar podem ocorrer outras doenças auto-imunes, como a miastenia grave, o lúpus eritematoso, a artrite reumatóide e a síndrome de Sjögren.



**Figura 2.** Lesão de pênfigo vulgar acometendo o palato<sup>10</sup>.



**Figura 3.** Lesões de pênfigo vulgar acometendo a pele<sup>5</sup>.

Brenner *et al.*<sup>12</sup> enfatizam que em seu estudo o risco de ocorrência de pênfigo vulgar foi menor em pacientes fumantes ou ex-fumantes do que em pacientes que nunca fumaram o que pode ser explicado pelo efeito imunossupressor do cigarro. Os mesmos autores ainda notaram que a ocorrência de pênfigo foi maior em pessoas que haviam se exposto a pesticidas e um maior índice de gravidez foi notado nas portadoras de pênfigo. Isto explica a contribuição que o estrógeno tem em relação à ocorrência de pênfigo, uma vez que mulheres grávidas e/ou expostas a pesticidas possuem níveis aumentados do referido hormônio.

**b) Pênfigo vegetante:** é uma variante do pênfigo vulgar, sendo que as bolhas dão lugar a massas verrucóides vegetantes. Após a formação das bolhas desenvolve-se tecido de granulação hipertrófico nas áreas desnudadas. As ulcerações bucais são mais raras que no pênfigo vulgar, dando lugar a crescimentos friáveis que sangram ao menor contato. Apesar de ser uma doença predominantemente cutânea, o pênfigo vegetante, no início, envolve o vermelhão dos lábios e a mucosa bucal.

**c) Pênfigo foliáceo (“fogo selvagem”):** constitui-se como uma doença endêmica na América do Sul, sem predileção por sexo ou faixas etárias. A maior parte dos indivíduos acometidos é hiponutrido e habitante da zona rural. Os primeiros sinais são manchas eritematosas na pele, desenvolvendo-se a seguir nessas regiões bolhas flácidas que se rompem ao menor toque, quando as infecções secundárias se instalam. As porções inicialmente atingidas são a face e o tórax, progredindo depois em sentido crânio-caudal. Após o rompimento das bolhas surgem zonas de eritema e descamação, sendo que alguns casos podem regredir espontaneamente, independentemente de terapias, surgindo no local lesões pigmentadas verrucosas. Os pacientes acometidos apresentam hipertermia e sensação de calor e queimação generalizadas. O rompimento das bolhas ocasiona um odor característico de “ninho de rato”. O pênfigo foliáceo não apresenta manifestações bolhosas e ulcerativas nas mucosas.

**d) Pênfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher):** é considerada uma forma frustra de pênfigo foliáceo, sendo representada por bolhas ou eritemas que atingem a face, região pré-esternal e média dorsal. Com evolução lenta, mínima sintomatologia e sem comprometimento do estado geral do paciente.

**e) Pênfigo paraneoplásico (pênfigo induzido por neoplasias):** síndrome que ocorre em pacientes que possuem linfoma, leucemia linfocítica ou outra neoplasia, bem como uma desordem vesicobolhosa mucocutânea semelhante ao pênfigo, na qual são vistas separações intra-epiteliais. Acredita-se que se desenvolva uma reatividade

cruzada entre anticorpos produzidos em resposta à neoplasia e antígenos associados com o complexo desmossomal e com a zona da membrana basal do epitélio. Ao contrário das formas mais conhecidas de pênfigo, os anticorpos são direcionados para vários alvos antigênicos, em ambas as zonas de aderência do epitélio da membrana basal. Acredita-se que a neoplasia subjacente seja responsável pela indução da resposta auto-imune. Em alguns casos, o pênfigo paraneoplásico se desenvolve antes da identificação da neoplasia maligna. Além disso, a neoplasia pode ou não estar sob controle no momento do início da condição paraneoplásica. Os sinais e sintomas se iniciam subitamente e podem ser polimorfos. Em alguns casos, múltiplas lesões vesicobolhosas afetam a pele e a mucosa bucal, principalmente os lábios (Fig. 4). Bolhas palmares e plantares podem ser evidentes, característica incomum no pênfigo vulgar. Em outros casos, as lesões cutâneas podem se manifestar como pápulas pruríticas, imitando o líquen plano cutâneo. Geralmente os lábios apresentam crostas hemorrágicas imitando o eritema multiforme e a mucosa da boca mostra várias áreas de eritema e ulcerações irregulares difusas sem predileção por localização. As mucosas ocular, vaginal e do trato respiratório também podem ser acometidas.



**Figura 4.** Aspecto clínico do pênfigo paraneoplásico em semimucosa labial<sup>5</sup>.

Galan *et al.*<sup>7</sup> afirmam que relatos de uma incidência clínica aumentada de sarcoma de Kaposi em pacientes com pênfigo e penfigóide bolhoso, sem evidência de infecção por HIV levaram a pensar que pudesse haver uma associação entre as desordens vesicobolhosas e o herpes vírus humano do tipo 8 (HHV 8). Assim, os referidos autores analisaram a expressão Imuno-histoquímica do HHV 8 (marcador LNA-1, ORF-73) em tecido emblocado em parafina referente a 10 casos de pênfigo vulgar, 1 caso de pênfigo foliáceo e 14 casos de penfigóide bolhoso, encontrando resultados negativos para a presença de tal vírus. Para confirmação, foi realizada reação em cadeia de polimerase (PCR) em 4 dos casos estudados, não tendo sido encontrado DNA do HHV 8, o que refuta a ocorrência de uma relação causal entre pênfigo/penfigóide e o referido vírus.



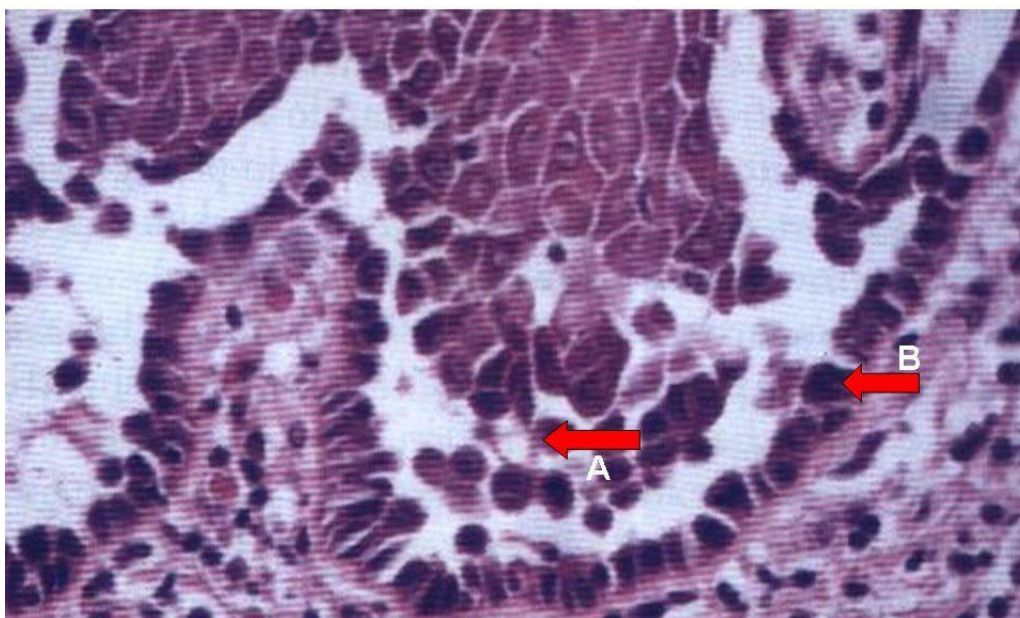
## Formas de diagnóstico

De antemão, quando se fala em diagnóstico de pênfigo, deve-se conceituar o sinal de Nikolsky, que é a expressão clínica do fenômeno da acantólise e constitui elemento semiológico de grande valor para a referida lesão, embora não seja patognomônico para ela. Esse sinal é considerado positivo quando, ao se friccionar fortemente a pele ou mucosa do paciente portador de pênfigo com a polpa digital ou com um instrumento rombo, ocorre o deslocamento do epitélio e surge no local uma superfície úmida tendendo para a cor rosada ou uma bolha<sup>2,3,5</sup>.

A citologia esfoliativa das lesões ulcerativas ou do assoalho das bolhas poderá revelar as típicas células acantóticas do pênfigo, denominadas células de Tzanck, as quais apresentam núcleo grande e vários nucléolos<sup>2,16</sup>.

Além dos exames descritos anteriormente, para o diagnóstico definitivo dos casos de pênfigo são necessários exames histopatológico e imunofluorescência direta ou indireta<sup>1,2,4,5,7,11</sup>.

Histopatologicamente, todas as formas de pênfigo apresentam uma fenda intraepitelial com células epiteliais pavimentosas livres dentro da cavidade, que representará uma vesícula ou bolha (acantólise). As referidas células perdem as ligações desmossômicas e apresentam a retração dos tonofilamentos, adquirindo formato mais esférico com aumento e hiper cromasia dos núcleos (células de Tzanck). Além disso, a camada intacta de células basais permanece ligada à lâmina própria produzindo um aspecto que lembra uma fileira de “pedras tumulares”. Além do líquido e das células de Tzanck, a bolha ou vesícula apresenta um número variável de neutrófilos e, às vezes, de eosinófilos<sup>3</sup> (Fig. 5).

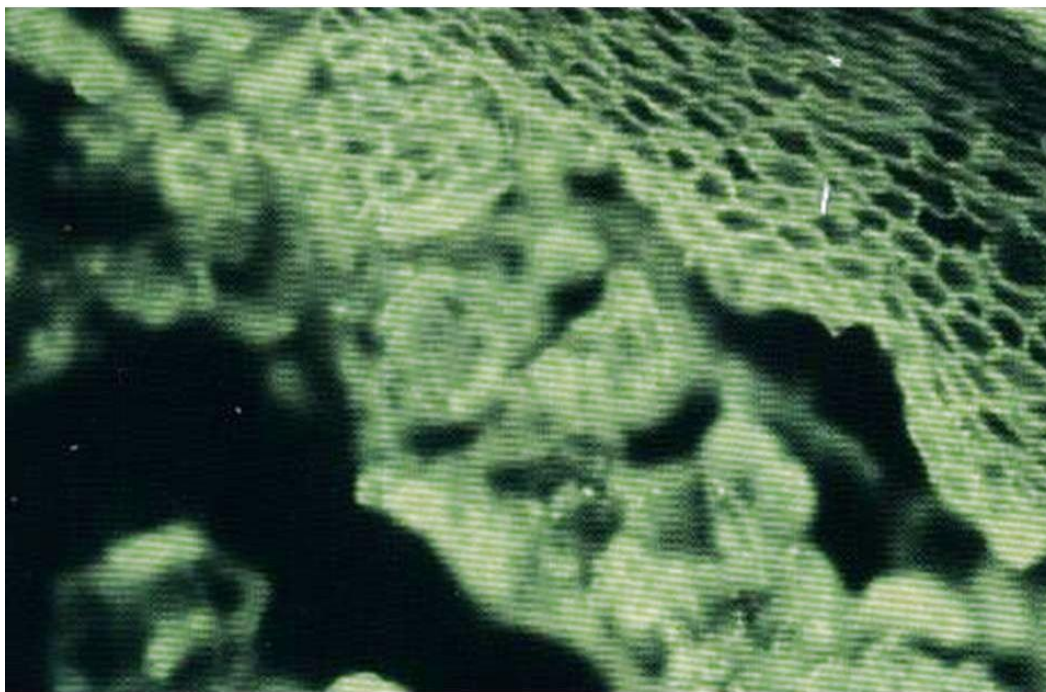


**Figura 5.** Aspecto microscópico das células de Tzanck (A) e células basais com disposição de “pedras tumulares” (B) em corte histopatológico corado por H.E. (400 X<sup>5</sup>).

Particularmente em relação ao pênfigo vegetante, as bolhas acantolíticas iniciais são seguidas de hiperplasia epitelial e formação de micro-abscessos intra-epiteliais<sup>2,4-16</sup>. Para Beissert *et al.*<sup>6</sup> e Galan *et al.*<sup>7</sup>, a formação de bolhas nos pênfigos vulgar e vegetante é mais profunda do que nas variedades foliáceo/eritematoso.

Em relação ao pênfigo paraneoplásico, sua histopatologia é tão diversificada quanto sua apresentação clínica. Na maioria dos casos observa-se uma fenda intra-epitelial (semelhante ao pênfigo vulgar) ou uma fenda sub-epitelial (semelhante ao penfigóide)<sup>5</sup>.

A imunofluorescência direta utiliza um espécimo do paciente obtido por meio da biópsia na tentativa de demonstrar auto-anticorpos já fixados ao tecido. No pênfigo, o teste da imunofluorescência direta do tecido à volta da lesão demonstra quase sempre anticorpos intercelulares do tipo IgG. A fluorescência mais intensa encontra-se na região parabasal, diminuindo gradualmente à medida que a superfície é alcançada (Fig. 6). Além da IgG, podem ser encontrados com o mesmo padrão fluorescente o C3 e, em menor escala, a IgA ou IgM<sup>3-5,11,16</sup>.



**Figura 6.** Imunofluorescência direta em pênfigo vulgar. Os imunorreagentes são depositados nas áreas intercelulares entre as células do epitélio<sup>5</sup>.

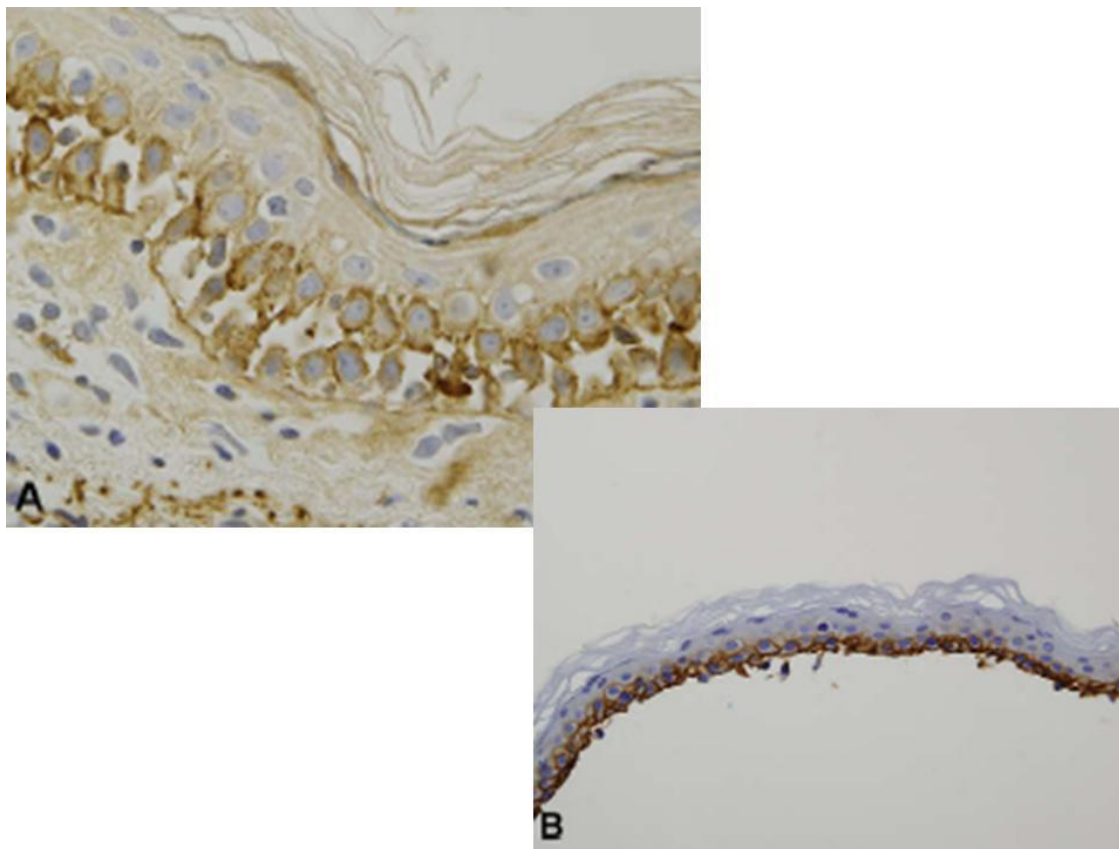


Para Neville *et al.*<sup>5</sup>, é importante que o tecido perilesional seja obtido tanto para microscopia óptica quanto para imunofluorescência direta, para se maximizar a probabilidade de uma amostra diagnóstica. Caso a mucosa ulcerada seja enviada para exame, geralmente o resultado é inconclusivo, devido à falta de uma interface íntegra entre o epitélio e o tecido conjuntivo ou pela presença de um grande infiltrado inflamatório inespecífico.

A imunofluorescência indireta é realizada com o soro do paciente portador de pênfigo, depois da reação deste com o tecido normal de controle, na tentativa de demonstrar a presença de anticorpos circulantes. Essa técnica tem também sido utilizada no intuito de avaliar a gravidade da doença, que tem sido relacionada com a concentração de anticorpos circulantes. Assim, pode-se ajustar o esquema terapêutico<sup>3,4</sup>.

Segundo Cawson *et al.*<sup>16</sup>, a confirmação precoce do diagnóstico, preferentemente por meio da realização da biópsia e imunofluorescência, é essencial para o início do tratamento.

Magro & Dyrsen<sup>17</sup> afirmam que a imunofluorescência direta, apesar de representar um importante método de diagnóstico para diversas lesões, requer um laboratório equipado e um patologista treinado na interpretação dos resultados. Sendo assim, avanços têm sido realizados no desenvolvimento de anticorpos que podem ser aplicados em tecido emblocado em parafina (técnica da imuno-histoquímica), como um potencial substituto da imunofluorescência direta. Dessa forma, os referidos autores realizaram um trabalho aplicando concomitantemente os marcadores imuno-histoquímicos C3d e C4d e a técnica de imunofluorescência direta em lesões inflamatórias de pele, inclusive o pênfigo, a fim de definir possíveis métodos de diagnóstico inovadores para tais enfermidades. Como resultado, os autores relatam que 82% dos casos de pênfigo (Fig. 7) e 100% dos casos de penfigóide bolhoso demonstraram marcação imuno-histoquímica em concordância com a imunofluorescência direta, o que faz pensar que aquele seja um método de diagnóstico promissor.



**Figura 7.** Imuno-histoquímica - neste caso de pênfigo, há deposição intercelular de C3d (A) e C4d (B), que representam a deposição de IgG vista na imunofluorescência (A = 1000X e B = 400X)<sup>17</sup>.

Para Caproni *et al.*<sup>18</sup>, o sistema CD40/CD40L é considerado uma via patogênica co-estimulatória de diversas enfermidades de fundo inflamatório, funcionando como amplificador da resposta imune e promovendo preliminarmente a inflamação em doenças como o lupus eritematoso. O papel do referido sistema é essencial para o início das respostas imunes humorais dependentes de células T, levando à diferenciação e proliferação de células B. Além disso, os queratinócitos CD40+ podem secretar inúmeros mediadores inflamatórios, como IL-1, IL-6, TNF-alfa e óxido nítrico, os quais contribuem para o processo de acantólise. Assim, estes autores realizaram um estudo com 21 portadores de pênfigo vulgar, 10 de pênfigo foliáceo e com voluntários sadios (controle), nos quais foi realizada o exame de imuno-histoquímica das lesões de pele para CD40 e CD40L, PCR (mRNA) para CD40 e análise sérica para CD40 solúvel. Em todos os cortes teciduais de pênfigo, as camadas basais e supra-basais da epiderme e as células infiltradas perivasculares foram CD40+/CD40L+(positivas). O mRNA CD40L esteve fortemente presente em todas as amostras de pênfigo, enquanto nenhum sinal foi detectado nos controles sadios, além do que a expressão sérica de CD40L solúvel foi significativamente maior nos casos de pênfigo do que nos de controle. A conclusão a que este estudo permite chegar é que o sistema CD40/CD40L apresenta

atividade aumentada em casos de pênfigo, sendo que novas investigações possivelmente permitirão o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas para tal complexo.

Rodrigues *et al.*<sup>19</sup> realizaram um estudo imuno-histoquímico com espécimes obtidos por meio de biópsias de pele de 13 pacientes portadores de pênfigo foliáceo, objetivando avaliar a presença de algumas substâncias: (a) citocinas pró-inflamatórias IL-1, interferon-gama e TNF-alfa; (b) indutores de apoptose FAS e INOS; (c) inibidor de apoptose Bcl-2; (d) além de avaliar a presença de apoptose. Os autores encontraram como resultados que as citocinas pró-inflamatórias foram detectadas nas células do exsudato inflamatório e as substâncias FAS, INOS e Bcl-2 foram expressas nas células epiteliais e inflamatórias. A apoptose epitelial foi observada em 12 dos 13 casos de pênfigo foliáceo e a sub-epitelial em 11 casos. Assim, este estudo sugere que o processo de apoptose, bem como a produção local de citocinas pró-inflamatórias estão associados com as lesões de pênfigo foliáceo, o que pode contribuir para o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos.

A p38MAPK é uma proteína que está envolvida em uma série de processos celulares, incluindo a regulação do citoesqueleto, respostas ao estresse celular mediante sinalização e ativação de vias apoptóticas. Lee *et al.*<sup>8</sup> realizaram um estudo a fim de verificar se esta proteína, por ser responsável pelos processos apoptóticos, também teria influência na acantólise do pênfigo. Encontraram, no entanto, que embora inibindo a p38MAPK por meio do inibidor SB202190, a formação de bolhas não foi evitada em modelos animais (ratos). Esta observação sugere que o pico inicial da p38MAPK faz parte do mecanismo que leva à acantólise, enquanto o segundo pico da proteína, bem como a apoptose não são essenciais para a acantólise.

Da mesma forma, Schmidt & Waschke<sup>9</sup> afirmam que a apoptose está presente em algumas lesões de pênfigo, mas não está necessariamente relacionada com a acantólise, sendo um processo secundário a esta e que ocorre devido à perda da adesão dos queratinócitos, o qual faz liberar sinalizadores celulares que são indutores da apoptose, como o FAS.

### **Formas de tratamento e prognóstico**

Os corticosteróides orais ou intravenosos são as drogas de primeira escolha no tratamento do pênfigo vulgar<sup>3</sup>. Para os pacientes mais intensamente afetados pode ser administrada uma dose inicial elevada de esteróide, seguida de um esquema de medicamentos combinados, incluindo a prednisona (80 a 300 mg/diários), em dias alternados, mais um agente imunossupressor (azatioprina, metotrexate ou ciclofosfamida)<sup>2,4</sup>.

Segundo Tommasi<sup>2</sup>, o cirurgião-dentista pode aplicar intralesionalmente, triancinolona 10 ou 40 mg diluída a 0,25 em soro fisiológico. Ainda a título local, pode-se indicar triancinolona em orabase ou pomada de xilocaína a 5% antes das refeições.

Darling & Daley<sup>3</sup> complementam que pacientes com baixos títulos de anticorpos circulantes e apenas com lesões bucais podem ser tratados apenas com

bochechos ou cremes a base de corticosteróides tópicos, incluindo drogas como o propionato de clobetasol.

Tommasi<sup>2</sup> ainda indica que se utilizem, para controlar as infecções secundárias, antibióticos de largo espectro como a eritromicina, além de banhos com permanganato de potássio 1:40.000 seguidos da aplicação de vaselina. Ainda segundo este autor, dieta hiperprotéica e vigilância médica complementam o tratamento.

Os elevados índices de morbidade e mortalidade relacionados antigamente ao pênfigo vulgar mudaram após a introdução dos corticosteróides. Contudo, a redução da mortalidade trouxe um alto índice de morbidade iatrogênica devido ao uso crônico destes medicamentos que, segundo a literatura, podem ocasionar problemas no que diz respeito ao aumento dos níveis glicêmicos, supressão adrenal, ganho de peso, úlceras pépticas, alterações do estado de humor, diminuição do nível de crescimento, osteoporose, hipertensão e imunossupressão<sup>1,4-6,9,20-22</sup>.

Femiano *et al.*<sup>21</sup> aconselham que a terapia sistêmica com corticosteróide seja administrada às 08:00h da manhã a fim de minimizar a inibição do eixo hipotalâmico-hipofisário. Além disso, os pacientes tratados com altas doses do medicamento deveriam utilizar concomitantemente ranitidina (protetor gástrico) e solução de nistatina (anti-fúngico).

Idealmente, o paciente deve ser tratado por um médico experiente em terapia imunossupressora. O caminho mais comum é o uso de doses relativamente altas de corticosteróides sistêmicos para inicialmente eliminar as lesões, e então tentar manter o paciente com doses baixas de corticosteróides para controlar a doença. O sucesso do tratamento pode ser monitorado pelo título de auto-anticorpos circulantes usando a imunofluorescência indireta, já que a doença se relaciona com níveis anormais de anticorpos<sup>3</sup>.

Femiano *et al.*<sup>21</sup> realizaram um estudo em pacientes com pênfigo vulgar no qual compararam dois regimes de administração sistêmica de prednisona. Dez sujeitos (Grupo A) foram tratados com prednisona oral e outros dez (Grupo B) foram tratados com prednisona oral alternada com betametasona intravenosa. Os autores concluíram que o último protocolo apresentou algumas vantagens, como a resolução dos sintomas e lesões bucais num menor espaço de tempo, além de apresentar menos efeitos adversos.

O prognóstico dos pacientes com pênfigo vulgar continua reservado por causa das drogas utilizadas, seu potencial de efeitos colaterais e o tratamento a ser realizado pelo resto da vida<sup>4</sup>. Antes do desenvolvimento da terapia com corticosteróides, de 60% a 80% dos pacientes morriam, principalmente devido a infecções e desequilíbrio hidroeletrólítico. Ainda assim, atualmente o índice de mortalidade associado com o pênfigo vulgar varia de cerca de 5% a 10%, geralmente por causa das complicações com o uso em longo prazo dos corticosteróides sistêmicos<sup>5</sup>.

Segundo Darling & Daley<sup>3</sup>, o pênfigo vulgar tem um aparecimento tipicamente rápido, mas uma progressão altamente variável. A remissão é comum após um período de tempo imprevisível e a cura aparente da enfermidade pode ser notada. Ainda segundo os autores, aproximadamente 75% dos pacientes apresentam remissão após 10

anos de terapia, sendo que a indução da remissão depende da severidade inicial da doença e da resposta ao esquema terapêutico.

No pênfigo vegetante o tratamento é realizado com doses menores de corticóides e o prognóstico é mais favorável que o pênfigo vulgar, como por exemplo 100 mg diários de dapsona e 10 mg diários de prednisona<sup>2</sup>.

Para Tommasi<sup>2</sup>, o tratamento do pênfigo foliáceo é o mesmo realizado para o pênfigo vulgar, sendo, no entanto, a dosagem dos corticosteróides bem menor (40 a 100 mg de prednisona/dia) até o controle das manifestações clínicas. Mesmo assim, o prognóstico da doença ainda é reservado devido aos efeitos colaterais dos medicamentos ou à caquexia ocasionada pela própria enfermidade.

Relativamente ao pênfigo eritematoso, o esquema terapêutico é o mesmo que para o pênfigo foliáceo, apenas com dosagens de corticosteróides bem menores, sendo o prognóstico favorável<sup>2</sup>.

Atualmente sabe-se que o tratamento para o pênfigo é um desafio. Qasmi *et al.*<sup>23</sup> realizaram um estudo com dois grupos de pacientes portadores de pênfigo: um que apresentou inicialmente lesões bucais isoladas e outro que apresentou lesões cutâneas isoladas. Nos períodos entre 1989 e 2004, os autores coletaram 28 casos de pênfigo. Todos os pacientes foram tratados com uma dose inicial máxima de prednisona via oral de 2 mg/Kg/dia à vistas da cura das lesões, quando começou a ser diminuída.

Para as lesões bucais foram também utilizados bochechos com soluções de bicarbonato e corticóides tópicos. Como resultados, os autores afirmam que não houve diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito ao tempo necessário para o diagnóstico, o tempo de tratamento, o tempo de internação hospitalar, o número de complicações infecciosas, ocorrência de recidivas e índice de mortalidade. O trabalho deixa claro, no entanto, que o tratamento das lesões bucais representa um verdadeiro desafio, sendo dificultado pela presença de trauma mastigatório, candidose bucal e estomatite herpética.

Beissert *et al.*<sup>6</sup> afirmam que nenhum tratamento realizado até o momento para o pênfigo é padronizado segundo critérios médicos baseados em evidência. Além disso, existem poucos estudos controlados a respeito de estratégias terapêuticas para a doença.

O pênfigo paraneoplásico é uma doença muito séria, com um alto índice de morbidade e mortalidade. Para os casos associados com condições linfoproliferativas benignas, a remoção cirúrgica do tumor pode resultar na regressão da enfermidade. Para aqueles associados com neoplasias malignas, o tratamento é semelhante ao do pênfigo vulgar (prednisona sistêmica geralmente combinada com outro agente imunossupressor, como a azatioprina), sendo que as lesões de pele respondem mais rapidamente ao tratamento que as bucais<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

- O pênfigo é uma enfermidade crônica autoimune mucocutânea que com frequência se manifesta como lesões bolhosas iniciais na mucosa bucal, afetando



posteriormente outras mucosas e a pele. Apresenta uma diversidade de lesões que podem ser incluídas no seu diagnóstico diferencial, principalmente os penfigóides, sendo que o cirurgião-dentista, em especial o estomatologista, deve conhecer sua etiologia, características clínicas, métodos de diagnóstico e tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Scully C, Challacombe SL. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(5):397-408.
2. Tommasi AF. *Diagnóstico em Patologia Bucal*. 3. ed. São Paulo: Pancast; 2002. 600 p.
3. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa — a review: Part 2. Pemphigus vulgaris. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(1):63-6.
4. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patologia Bucal – correlações clinicopatológicas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 475 p.
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral & Maxilofacial*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. 798 p.
6. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm, M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142:1447-54.
7. Galan A, Hui P, McNiff JM. Absence of human herpesvirus 8 in pemphigus and bullous pemphigoid. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2:456-62.
8. Lee HE, Berkowitz P, Jolly PS, Diaz LA, Chua MP, Rubenstein DS. Biphasic activation of p38MAPK suggests that apoptosis is a downstream event in pemphigus acantholysis. *JBC Papers in Press*. Published on March 7, 2009 as Manuscript M808204200. Available from: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M808204200>.
9. Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev* 2009; doi:10.1016/j.autrev.2009.01.011. Disponível em: [www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev). Acesso em 07/04/2009.
10. Scully C. *Medicina Oral e Maxilofacial – bases do diagnóstico e tratamento*. 2. ed. São Paulo: Elsevier; 2009. 392 p.
11. Wood NK, Goaz PW. *Diferencial diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5. ed. St. Louis: Mosby; 1997. 656 p.
12. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001; 40:562-9.
13. Camacho-Alonso F, López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:282-8.
14. Femiano F, Gombos F, Nunziata M, Esposito V, Scully C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34:508-10.
15. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp*

Dermatol 2009; 34:289-94.

16. Cawson RA, Binnie WH, Eveson JW. Atlas colorido de enfermidades da boca – correlações clínicas e patológicas. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas; 1997.
17. Magro C, Dyrsen ME. The use of C3d and C4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(5):822-33.
18. Caproni M, Antiga E, Torchia D, Volpi W, del Bianco E, Cappetti A, et al. The CD40/CD40 ligand system is involved in the pathogenesis of pemphigus. *Clin Immunol* 2007; 124:22-5.
19. Rodrigues DBR, Pereira SAL, Reis MA, Adad SJ, Caixeta JE, Chiba AM, et al. In situ detection of inflammatory cytokines and apoptosis in pemphigus foliaceus patients. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:97-100.
20. Lisbôa HRK, Souilljee M, Cruz CS, Zoletti L, Gobatto DO. Prevalência de hiperglicemia não diagnosticada nos pacientes internados nos hospitais de Passo Fundo, RS. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(3):220-6.
21. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *JEADV* 2002; 16:353-6.
22. Martinelli Jr. CE, Palhares HMC. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticoide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(5):809-17.
23. Qasmi S, Aoussar A, Senouci K, Khabbal Y, Abouqual R, Hassam B, et al. Impact of oral lesions on diagnosis, treatment and prognosis of pemphigus. *JEADV* 2009; 23:469-70.