



Complicações do tratamento de um paciente com Pênfigo Vulgar com difícil manejo clínico

Complications of the treatment of a patient with Pemphigus Vulgaris with difficult clinical management

Complicaciones del tratamiento de un paciente con Pénfigo Vulgar de difícil manejo clínico

Danyelle da Silva Diniz¹, Vanessa Santos de Araújo¹, Aline Cristina da Silva Lima², Renê Stéfano Costa Pontes², Joanne Elizabeth Ferraz da Costa¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de Pênfigo Vulgar (PV), de difícil controle clínico, que evoluiu com complicações graves ao tratamento convencional e melhorou após o uso de Rituximabe (RTX). **Detalhamento do caso:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, do tipo relato de caso, sobre um paciente do sexo masculino, 42 anos, acompanhado no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba entre os anos de 2020 e 2022. O paciente apresentava lesões bolhosas e exulceradas disseminadas em pele e mucosas, tendo o diagnóstico de PV confirmado por estudo histopatológico de fragmento de pele. Foi iniciada terapêutica com corticosteroide (CTC) sistêmico associado com Azatioprina, porém houve refratariedade ao tratamento e complicações secundárias à terapia, como a presença de múltiplos episódios de hemorragia digestiva alta. Após avaliação laboratorial, o paciente foi submetido à infusão de RTX, com excelente resposta clínica. **Considerações finais:** O tratamento convencional do PV pode evoluir com complicações graves, as quais aumentam o risco de morbimortalidade. Logo, o manejo com o paciente grave deve ser o mais eficaz, precoce e seguro possível. No caso apresentado, a associação do RTX ao tratamento resultou na melhora clínica do PV, possibilitando, assim, o controle adequado das complicações.

Palavras-chave: Pênfigo, Pênfigo vulgar, Corticosteroides, Rituximabe.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a patient diagnosed with Pemphigus Vulgaris (PV), difficult to control clinically, who developed serious complications following conventional treatment and improved after the use of Rituximab (RTX). **Case details:** This is a descriptive observational study, of the case report type, on a male patient, 42 years old, followed at the Hospital Universitário Lauro Wanderley, of the Federal University of Paraíba, between the years 2020 and 2022. He presented disseminated bullous lesions on the skin and mucous membranes, where he was diagnosed with PV, through a histopathological study of a skin fragment and started systemic corticosteroids (CTC), associated with Azathioprine. However, there was refractoriness to treatment and complications secondary to therapy, such as the presence of multiple episodes of upper digestive hemorrhage. After laboratory evaluation, the patient underwent RTX infusion, with excellent clinical response. **Final considerations:** Conventional treatment of PV can lead to serious complications, which increase the risk of morbidity and mortality. Therefore, management of critically ill patients must be as appropriate, early, and safe as possible. In the case presented, the association of RTX with treatment resulted in clinical improvement of PV, thus enabling adequate control of complications.

Keywords: Pemphigus, Pemphigus vulgaris, Corticosteroids, Rituximab.

¹ Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ) - João Pessoa – PB.

² Hospital Universitário Lauro Wanderley – Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB). João Pessoa – PB.

RESUMEN

Objetivo: Apresentar o caso de um paciente diagnosticado de Pênfigo Vulgar (PV), de difícil controle clínico, que desenvolveu graves complicações após o tratamento convencional e melhorou após o uso de Rituximab (RTX). **Detalhes do caso:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, do tipo relato de caso, em um paciente masculino, 42 anos, seguido no Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal de Paraíba, entre os anos 2020 e 2022. Apresentou lesões ampolosas disseminadas na pele e mucosas, onde se lhe diagnosticou PV, mediante estudo histopatológico e início de corticoides (CTC) sistêmicos, associados a Azatioprina. Sem embargo, apresenta refratariedade ao tratamento e complicações secundárias ao tratamento, como a presença de múltiplos episódios de hemorragia gastrointestinal superior. Após avaliação de laboratório, o paciente foi submetido à infusão de RTX, com excelente resposta clínica. **Considerações finais:** O tratamento convencional da PV pode provocar complicações graves, que aumentam o risco de morbidade e mortalidade. Portanto, o tratamento de pacientes críticos deve ser o mais adequado, precoce e seguro possível. No caso apresentado, a associação de RTX com o tratamento resultou em uma melhoria clínica, permitindo assim um adequado controle das complicações.

Palavras chave: Pênfigo, Pênfigo vulgar, Corticoides, Rituximab.

INTRODUÇÃO

O pênfigo é um conjunto de doenças bolhosas autoimunes raras, caracterizadas pela produção de anticorpos IgG contra proteínas desmossômicas, especialmente as desmogleínas. Existem duas formas principais descritas: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo. O PV é dividido em dois tipos: o tipo predominantemente mucoso com erosões mucosas e envolvimento cutâneo mínimo e o tipo mucocutâneo com bolhas cutâneas extensas e erosões além do envolvimento mucoso (JOLY P e LITROWSKI N, 2011). O PV é o tipo mais prevalente globalmente, representando aproximadamente 70% dos casos (KRIDIN K, 2018). Embora existam poucos estudos epidemiológicos sobre o pênfigo no Brasil, os dados disponíveis indicam que o pênfigo foliáceo é mais prevalente em comparação com as outras variantes da doença no país (BARCELOS VA, et al., 2024; GONÇALVES GAP, et al., 2010).

O tratamento do PV visa interromper a produção de autoanticorpos e o processo inflamatório. Os corticosteroides (CTC) sistêmicos são a base do tratamento para o pênfigo. No entanto, o uso de CTC frequentemente apresenta efeitos colaterais potencialmente graves, mesmo quando associados a agentes poupadores de CTC, como azatioprina (AZT) (JOLY P e LITROWSKI N, 2011). Em pacientes com tratamento refratário a CTC ou com graves eventos adversos secundários, a terapia com Rituximab (RTX) vem sendo cada vez mais indicada (YALEM, et al., 2023). No Brasil, o RTX foi aprovado recentemente para o tratamento em casos moderados a graves, mostrando bom desempenho clínico comparado ao uso isolado do CTC (JOLY P et al., 2017; MABTHERA, 2023; SNAIST I, et al., 2020).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso de PV de difícil manejo clínico, com manifestações extensas na pele e mucosas, cursando com complicações secundárias ao uso de CTC, bem como, ocasionado pela interferência de terapêuticas invasivas que corroboraram para a apresentação de episódios de hemorragia digestiva alta (HDA) através da formação de uma úlcera gástrica única em mucosa estomacal, demonstrando melhora clínica do PV e das complicações apresentadas após administração de RTX. Este trabalho trata-se de um estudo observacional descritivo, narrativo e reflexivo, do tipo relato de caso, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE 79696924.2.0000.5183 e número do parecer: 6.875.506.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, sexo masculino, 42 anos, foi internado no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, em João Pessoa - PB (HULW-UFPB/Ebserh), apresentando quadro clínico de lesões bolhosas e exulceradas disseminadas por todo o corpo com perda da integridade da pele e sinais de infecção bacteriana secundária, conforme **Figura 1 e 2**, além de erosões em mucosa oral e acometimento de mucosa ocular. O quadro teve início há seis meses, porém, houve piora progressiva nos últimos dois meses.

Figura 1 – Dorso do paciente durante troca de curativos, em bloco cirúrgico, na primeira internação.



Fonte: Diniz DS, e tal., 2024.

Figura 2 – Região abdominal do paciente durante troca de curativos, em bloco cirúrgico, na primeira internação.



Fonte: Diniz DS, et al., 2024.

1ª Internação:

No hospital, teve o diagnóstico de PV, confirmado por estudo histopatológico de fragmento de pele, permanecendo em acompanhamento na enfermaria de Dermatologia do Hospital por cerca de dois meses, em tratamento com CTC sistêmico em dose imunossupressora, 1,5 mg/kg/dia (100 mg/dia), associada à AZT 150 mg/dia, porém com refratariedade ao tratamento.

Durante o internamento, o paciente apresentou febre e sinais de infecção bacteriana secundária, com presença de secreção purulenta em áreas exulceradas, sendo necessários múltiplos esquemas de antibioticoterapia endovenosa (vancomicina, tazocin, cefepime, polimixina B e meropenem). Além disso, o paciente apresentou episódios repetidos de hemorragia digestiva alta (HDA), com hipotensão arterial, queda importante de hemoglobina (atingindo 8g/dL) e instabilidade hemodinâmica.

Exames e procedimentos da 1ª internação:

Foi realizada a primeira Endoscopia Digestiva Alta (EDA) que evidenciou, na região da incisura angular, úlcera gástrica de mediana profundidade, bordas elevadas, recoberta por fibrina espessa, com coto vascular visível, medindo cerca de 1,5 cm (FORREST IIa), tendo sido realizada hemostasia com adrenalina.

Na segunda EDA, realizada dois dias depois, evidenciou úlcera gástrica em atividade (Sakita A2; Forrest IIa) localizada em incisura angular com extensão para pequena curvatura do corpo gástrico, com cerca de 2,0 cm, tendo sido realizada hemostasia com solução de ethamolin a 50% e eletrocoagulação.

Logo após dois dias, foi realizada a terceira EDA, a qual evidenciou grande quantidade de sangue vermelho vivo na cavidade do estômago e lesão ulcerada hemorrágica (FORREST Ia) em incisura angular, tendo sido realizado procedimento de escleroterapia e adrenalina.

Além disso, foi realizado um estudo anatomopatológico de fragmento de mucosa que evidenciou lesão gástrica ulcerada e infiltrativa, associada com gastrite crônica sem sinais de atividade, em mucosa de padrão foveolar e do tipo corpo/fundo, ulcerada e sem sinais de malignidade. O paciente foi tratado com pantoprazol endovenoso, hemotransfusões e procedimentos hemostáticos endoscópicos.

O paciente também foi submetido a procedimentos de debridamento das lesões cutâneas exulceradas em bloco cirúrgico, com remoção de tecido fibrinoso e emprego de curativos especiais não aderentes. Após reepitelização das lesões cutâneas, foi feita redução progressiva e gradual de dose de CTC e o paciente recebeu alta hospitalar com uso de prednisona 50 mg/dia, AZT 150 mg/dia e pantoprazol 40 mg/dia, permanecendo em acompanhamento ambulatorial.

2ª Internação:

Após um mês, o paciente foi novamente internado por recidiva do quadro clínico, com reaparecimento das lesões bolhosas e exulceradas, além de sinais de infecção secundária, permanecendo cerca de dois meses em acompanhamento hospitalar. Foi realizada pulsoterapia com hidrocortisona 200 mg/dia durante 3 dias, mantendo-se, em seguida, prednisona 60 mg/dia e AZT 150 mg/dia. Além disso, o paciente necessitou de esquemas de antibioticoterapia (meropenem, vancomicina, linezolida, amicacina, polimixina B e ciprofloxacina).

Ademais, o paciente apresentou quadro de anemia normocítica normocrômica persistente, sendo afastada HDA por meio de avaliações endoscópicas. Tendo em vista a refratariedade do quadro clínico ao tratamento com CTC e azatioprina, bem como episódios de HDA secundária à úlcera gástrica, foram solicitados exames laboratoriais para avaliação pré-tratamento com RTX.

Após avaliação, o paciente foi submetido à infusão da 1ª dose de RTX 500 mg e, após 18 dias, foi realizada a 2ª dose, apresentando regressão das lesões cutâneas e mucosas, o que possibilitou a redução da dose do CTC. Como consequência, o paciente não apresentou mais nenhum episódio de HDA. Recebeu alta hospitalar com uso de prednisona 60 mg/dia, AZT 150 mg/dia, pantoprazol 40 mg 2x ao dia e oscar D 1000 UI 1x ao dia, sem lesões ativas de PV, porém com lesão por pressão exulcerada em região sacral, em uso local de óleo com AGE, permanecendo em acompanhamento ambulatorial pela equipe de dermatologia e de gastroenterologia do mesmo hospital.

Acompanhamento ambulatorial com o serviço de Gastroenterologia:

Aproximadamente 3 meses após a alta hospitalar, foi realizada EDA de controle, que evidenciou esofagite distal erosiva, lesão gástrica superficialmente deprimida e ulcerada e gastrite enantematosa moderada de antro, com componente atrófico. O resultado da biópsia de corpo e antro gástrico evidenciou gastrite crônica em atividade leve em mucosa de padrão antral e do tipo corpo/fundo, acúmulos linfóides no core presente e a ausência de sinais de malignidade. Na ocasião, o paciente não apresentava nenhuma queixa de dor ou sangramento e a equipe de gastroenterologia optou pela diminuição da dose de pantoprazol para 40 mg/dia.

Três meses depois, foi realizada nova EDA, a qual teve como resultados esofagite não erosiva, cicatriz de úlcera gástrica (S2 SAKITA) e duodeno normal, além de teste de urease negativo, recebendo alta do ambulatório de gastroenterologia.

Acompanhamento ambulatorial com o serviço de Dermatologia:

Foi mantida a AZT 150 mg/dia e foi realizada a diminuição gradual da dose da prednisona, porém houve recidiva de algumas lesões bolhosas e exulceradas em região glútea quando o paciente alcançou a dose de 30 mg/dia de prednisona. Assim, foram solicitados exames laboratoriais para programação de nova infusão

com RTX 500 mg, que foi realizada cerca de 6 meses após a última infusão, sendo obtida resolução completa das lesões de PV, conforme visualizado na **Figura 3**, possibilitando a continuidade da redução gradual do CTC até sua suspensão no ano seguinte, mantendo-se a AZT na dose de 150 mg/dia.

Após isso, optou-se por diminuir a AZT para 100 mg/dia, porém houve recidiva de lesões exulceradas em região anterior de tórax, optando-se pelo retorno à dose de 150 mg/dia. O paciente permanece em acompanhamento no ambulatório de dermatologia, mantendo-se sem lesões cutâneas ou mucosas de pênfigo vulgar, em uso de AZT 150 mg/dia.

Figura 3 – Ventre do paciente apresentando manchas cicatriciais devido à regressão das lesões ulceradas e bolhosas do PV após tratamento com RTX.



Fonte: Diniz DS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente que teve complicações no tratamento do PV com difícil manejo clínico. O PV se manifesta inicialmente pelo surgimento de bolhas isoladas, com tamanhos variáveis, com conteúdo seroso, purulento ou hemorrágico, de consistência flácida ou tensionada, com tendência a confluír com as bolhas ao redor, aumentando o tamanho das lesões. Entre as mucosas, a cavidade oral é o local mais frequentemente acometido por erosões, sendo geralmente dolorosas e resistentes ao tratamento. Outras mucosas que podem ser acometidas são esôfago, faringe, laringe, genitais e mucosa anal, sendo o envolvimento dos olhos menos comum, que foi o caso do paciente (JOLY P e LITROWSKI N, 2011; SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005).

Neste relato, a doença teve um curso progressivo e severo, e no momento da internação o paciente apresentava lesões disseminadas pela pele e em mucosa oral e ocular, com perda da integridade da pele e sinais de infecção bacteriana secundária. A infecção bacteriana secundária é uma condição importante, que ocorre como uma complicação da própria fisiopatologia da doença, onde bolhas tensionadas confluem e se rompem, resultando na exposição dos tecidos a patógenos, sendo essa complicação potencializada pelo uso de imunossupressores (SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005).

O tratamento se faz em três fases: a primeira, chamada fase de controle, visa utilizar altas doses de corticoide para suprimir a atividade da doença. Em segundo, a fase de consolidação utiliza doses necessárias para o controle da atividade da doença, até que a maior parte das lesões desapareçam. Por

último, a fase de manutenção visa realizar o desmame das medicações de forma segura para suprimir o surgimento de novas lesões (SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005).

O tratamento para o PV é muitas vezes desafiador, tanto para suprimir a atividade da doença e controlar a sintomatologia, como para minimizar os efeitos secundários significativos das medicações. Tais complicações ocorrem devido à necessidade de administração de altas doses e por tempo prolongado, em pacientes que apresentem lesões de grandes extensões, evidenciando o grau de atividade da doença (SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005). Os CTCs, apesar de causarem amplos efeitos colaterais, ainda são as medicações mais utilizadas para suprimir o sistema imunológico e a inflamação (CURA MJ, et al., 2020).

Assim, as complicações ao tratamento do PV citadas na literatura se assemelham aos efeitos adversos do uso prolongado de CTC em altas doses, destacando-se as alterações endocrinológicas, ósseas/esqueléticas e infecções extracutâneas (CURA MJ, et al., 2020; SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005). O paciente deste presente estudo apresentou como complicações as infecções bacterianas secundárias, lesão por pressão e HDA por úlcera gástrica.

Devido à sua natureza crônica, as manifestações do PV podem persistir por vários anos, apresentando altas taxas de recidivas. Considerando o perfil de segurança insatisfatório da terapia isolada e em altas doses de CTC, frequentemente se recorre a medicamentos imunossupressores adicionais, como a AZT, especialmente no início do tratamento ou em casos refratários, para conseguir um controle mais eficaz e rápido da doença. Assim, quando se alcança a remissão completa através da terapia combinada, a dosagem do medicamento imunossupressor é mantida enquanto a do CTC é gradualmente reduzida (MENTINK L F, et al., 2020).

A AZT, por ser um análogo sintético das purinas, é transformada no organismo em 6-mercaptopurina. Essa substância interfere na replicação do DNA e inibe a produção de linfócitos T, reduzindo também a produção de anticorpos pelas células B. Dessa forma, a AZT impacta diversos aspectos do sistema imunológico do paciente, o que pode resultar em efeitos colaterais, como a mielotoxicidade (BROEN JCA e VAN LAA JM, 2020).

No entanto, pesquisas já compararam pacientes tratados apenas com CTC àqueles que receberam terapia combinada com AZT. Os resultados mostraram que os pacientes que usaram a terapia combinada apresentaram menos efeitos colaterais e alcançaram a remissão completa da doença mais rapidamente do que os tratados apenas com CTC. Além disso, a associação do CTC com a AZT permite a redução das doses de CTC, resultando em menos efeitos adversos (DAVARMANESH M, et al., 2022).

Ademais, o tratamento padrão para o PV pode ser bastante prolongado e, dependendo da gravidade do paciente, este pode permanecer meses internado e acamado em leito para realização do tratamento, sendo um grande fator de risco para surgimento de lesões por pressão e complicações cardiovasculares (ABERER W, et al., 1987; CURA MJ, et al., 2020; SÁNCHEZ-PÉREZ J e GARCÍA-DÍEZ A, 2005), como foi o caso do paciente relatado, que mesmo após remissão completa do PV, permaneceu com lesão por pressão.

A frequência da HDA (hemorragia digestiva alta) como complicação no tratamento do PV não é muito conhecida. Mas, quando presente, ocorre em pacientes graves que receberam doses significativas das medicações. Entre as causas da hemorragia digestiva pelo tratamento, destacam-se a agressão da mucosa estomacal e intestinal, levando à formação de úlceras pépticas, comumente presentes até a primeira parte do duodeno. A suscetibilidade a infecções do trato gastrointestinal, o estresse físico e emocional e a interação com outros medicamentos utilizados no paciente grave são fatores que corroboram para a formação de úlceras pépticas e hemorragia digestiva, aumentando os riscos de morbidade e mortalidade (HERROD PJ, et al., 2011; NIHO K, et al., 2014).

O uso de anti-inflamatórios não esteroides e a infecção por *Helicobacter pylori* são fatores de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica. O mecanismo pelo qual os CTCs (corticosteroides) podem causar sangramento ou perfuração gastrointestinal ainda não é completamente compreendido, mas acredita-se que eles possam interferir no processo de reparação tecidual, resultando em atraso na cicatrização. Além disso, as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas dos corticosteroides podem mascarar sintomas de úlceras

gastroduodenais e suas complicações, o que pode atrasar o diagnóstico (NARUM S, et al., 2014). No caso do paciente, os resultados dos exames complementares não mostraram nenhuma evidência de infecção por *H. pylori* nem neoplasias como causa de ulceração do estômago.

Pacientes com PV com história de ingestão oral de CTC, tiveram acometimento maior em mucosa gástrica do que em um grupo sem histórico de uso de CTC (HARMAN KE, 2000). Porém, o envolvimento do PV no esôfago é raramente relatado e frequentemente diagnosticado como úlcera péptica induzida por esteroides, sendo tratada inadequadamente com antiácidos e inibidores da bomba de prótons, reduzindo a dose diária de CTC (TAGEJA N, et al., 2010).

Além disso, o risco de sangramento gastrointestinal ou perfuração é maior em pacientes hospitalizados, pois fatores adicionais como a gravidade da doença ou tratamentos médicos intensivos, podem aumentar a vulnerabilidade de alguns pacientes. Uma possível justificativa é que os sangramentos e perfurações em pacientes hospitalizados podem ser complicações de úlceras de estresse, comumente observadas em casos graves, associadas à diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, resultando em isquemia tecidual, o que enfraquece as defesas da mucosa e favorece a formação de lesões e úlceras (NARUM S, et al., 2014).

No caso do paciente deste estudo, no período em que manifestou a doença, já havia na literatura científica diversos relatos de resultados favoráveis ao RTX, principalmente em pacientes com manifestações graves e refratariedade ao tratamento convencional, embasando, assim, a escolha do uso do RTX no paciente. Atualmente, a indicação de RTX para tratamento do PV moderado a grave já está formalizada no Brasil (AHMED U, et al., 2006; CHEN M, et al., 2020).

O RTX é um anticorpo monoclonal que age de forma específica na proteína CD20 presente na superfície dos linfócitos B, depletando essas células, e assim, reduzindo a produção de anticorpos anti-Dsg1 e anti-Dsg3 que são causa importante na fisiopatologia do PV, diferentemente do CTC, que atua de forma ampla no sistema imunológico, inibindo a ativação e proliferação dos linfócitos T e B e inibindo a formação de mediadores inflamatórios. Por isso, pelo mecanismo de ação mais específico, o uso do RTX mostra melhor controle nas lesões do paciente com menos efeitos colaterais apresentados quando associado a CTCs de curta duração, em relação ao tratamento com CTC isolado, mostrando um efeito poupador de esteroides. Além disso, pacientes que utilizam RTX em conjunto com prednisona apresentam menos episódios de recidivas graves e eventos adversos potencialmente fatais (JOLY P, et al., 2017; NGUYEN VT, et al., 2004).

O RTX pode apresentar efeitos adversos, particularmente associados ao risco aumentado de infecções e leucoencefalopatia progressiva multifocal, sendo necessária a monitorização clínica e laboratorial cautelosa dos doentes (JOLY P, et al., 2007). Quanto às complicações, não foi registrada nenhuma ocorrência de efeitos adversos potencialmente graves no paciente após as infusões do RTX.

O PV é uma patologia rara e, dependendo do grau de atividade da doença, potencialmente grave. No caso relatado, o paciente apresentava quadro extenso, evoluindo com formação de úlcera gástrica e episódios de HDA, o que aumentaram o tempo de internação do paciente. Devido às complicações relacionadas ao uso prolongado e em altas doses do CTC e à refratariedade ao tratamento, optou-se por utilizar o RTX. Após a mudança terapêutica, houve remissão das lesões do PV e desfecho clínico satisfatório. Dessa forma, no caso desse relato, o RTX mostrou-se como alternativa para o tratamento do PV com difícil manejo clínico devido às complicações ao uso prolongado e em altas doses do tratamento convencional. Com isso, surge a necessidade de estudos que avaliem a eficácia e segurança do uso do RTX e a influência do tratamento com CTC nas complicações do PV.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

O presente estudo foi realizado com o apoio da Dra. Patrícia Vidal de Negreiros Nóbrega e da Dra. Elayne Cristina de Oliveira.

REFERÊNCIAS

1. ABERER W, et al. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987; 16(3 Pt 1).
2. AMAGAI M, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1

- and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *British Journal of Dermatology*, 1999; 40(2): 351-7.
3. BARCELOS V, et al. Epidemiological and clinical study of cases of endemic pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris in a reference center in the state of Minas Gerais, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2024; 99(1): 43-52.
 4. BROEN JCA, VAN LAAR JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.*, 2020; 16(3): 167-178.
 5. CARSON PJ, et al. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1996; 34(4): 645-52.
 6. CHAMS-DAVATCHI C, et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *International Journal of Dermatology*, 2005; 44: 470-76.
 7. CHEN DM, et al. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol.*, 2020; 182(5): 1111-19.
 8. DAVARMANESH M, et al. Oral Pemphigus Vulgaris Treatment with Corticosteroids and Azathioprine: A Long-Term Study in Shiraz, Iran. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2022; 2022: 7583691.
 9. DOMÍNGUEZ-FRANCO A, et al. Pain Management in Patients with Severe Pemphigus Vulgaris. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2021; 35(4): 278-82.
 10. GAGNIER J. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *Global Advances in Health and Medicine*, 2013; 5(5): 38-43, 2013.
 11. GONÇALVES GAP, et al. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: Analysis of a 21-year historical series. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2010; 86(6): 1109-12.
 12. GONÇALVES LM, et al. Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2010; 84(6): 585-92, 2010.
 13. HARMAN KE, et al. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol.*, 2000; 143(2): 343-8.
 14. HERROD PJ, et al. Triple-ostomy: management of perforations to the second part of the duodenum in patients unfit for definitive surgery. *The Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 2011; 93: 122-24.
 15. JOLY P, LITROWSKI N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clinics in Dermatology*, 2011; 29(4): 432-436.
 16. JOLY P, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*, 2017; 389(100830): 2031-40.
 17. JOLY P, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.*, 2007; 357(6): 545-52.
 18. KERSHENOVICH R, et al. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*, 2014; 13(4-5): 477-48.
 19. KRIDIN K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research*, 2018; 66(2): 255-70.
 20. KORMANN. New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. *Dermatologic Clinics*, 2000; 18(1): 127-37.
 21. MABTHERA: Solução para diluição para infusão. Farm. Resp: Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2023. Bula de remédio.
 22. MENTINK LF, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol.*, 2006; 142(5): 570-6.
 23. NARUM S, et al. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*, 2014 May 15; 4(5): e004587.
 24. NGUYEN VT, et al. Pemphigus vulgaris IgG and methylprednisolone exhibit reciprocal effects on keratinocytes. *J Biol Chem.*, 2004; 279(3): 2135-46.
 25. NIHO K, et al. A case of bleeding duodenal ulcer with pemphigus vulgaris during steroid therapy. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2014; 7(3): 223-27.
 26. OHATA C, et al. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Journal of*

Cutaneous Pathology, 2014; 41(11): 880–89.

27. POLLMANN RP, et al. Pemphigus: A Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2018; 51(1): 1-25.
28. SÁNCHEZ-PÉREZ J, GARCÍA-DÍEZ A. [Pemphigus]. *Actas Dermosifiliogr.*, 2005; 96(6): 329-56.
29. SHAH AA, et al. Development of a Disease Registry for Autoimmune Bullous Diseases: Initial Analysis of the Pemphigus Vulgaris Subset. *Acta Dermato-Venereologica*, 2015; 95(1): 86-90.
30. SINHAA A, et al. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *European Journal of Dermatology*, 2015; 25(2): 103-13.
31. SNAISTI L, et al. Treatment of Pemphigus Vulgaris and Foliaceus with Adjuvant Rituximab Compared to Immunosuppression Alone: Real-Life Experience. *Dermatology*, 2020; 237(2): 179-84.
32. SPINDLER V, WASCHKE J. Pemphigus - A Disease of Desmosome Dysfunction Caused by Multiple Mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 2018; 9: 136.
33. TAGEJA N, et al. Upper gastrointestinal bleeding in a patient with a history of peptic ulcer disease: don't presume the diagnosis. *South Med J.*, 2010 Feb; 103(2): 181-2.
34. WERTH V. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Brief, High-Dose Intravenous Glucocorticoids. *JAMA Dermatology*, 1996; 132(12): 1435-39.
35. YALEM A, et al. The Importance of Patient-Focused Drug Development in Pemphigus and Pemphigoid. *Journal of Investigative Dermatology*, 2023; 143(10): 1868-71.