

Tratamento do pênfigo vulgar oral com corticosteróides tóxico e sistêmico associados a dapsona e pentoxifilina

**Daniel Galera BERNABÉ^a, Norberto Perri de MORAES^b,
Christiano Marinho CORREIA^c, Cristiane Fumiko FURUSE^c,
Marcelo Macedo CRIVELINI^b**

^a*Mestrando em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia, UNESP
16015-050 Araçatuba - SP*

^b*Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica, Faculdade de Odontologia, UNESP
16015-050 Araçatuba - SP*

^c*Doutorando em Estomatologia, Faculdade de Odontologia, UNESP
16015-050 Araçatuba - SP*

Bernabé DG, Moraes NP, Correia CM, Furuse CF, Crivelini MM. Treatment of oral pemphigus vulgaris with topic and sistemic corticosteroid associated with dapsone and pentoxifylline. Rev Odontol UNESP. 2005; 34 (1): 49-55.

Resumo: O pênfigo vulgar é uma doença mucocutânea crônica de origem auto-imune caracterizada pela formação de vesículas e/ou bolhas que, ao se romperem, dão origem a dolorosas ulcerações na superfície das mucosas e pele. Sem tratamento, o pênfigo vulgar é considerado de prognóstico fatal. Tem-se obtido o controle da doença com o uso terapêutico de corticosteróides sistêmico e tóxico em associação com drogas imunossupressoras coadjuvantes. Neste trabalho, é apresentado um caso de pênfigo vulgar oral em uma mulher branca com 27 anos de idade, cujo quadro clínico principal era de gengivite desquamativa e dor bucal. O tratamento, constituído de corticosteróide tóxico (gel à base de hidrocortisona) aplicado sobre as gengivas lesionadas por meio de moldeira acrílica individual, de corticosteróide sistêmico (prednisona) e das drogas coadjuvantes dapsona e pentoxifilina, revelou-se benéfico para o controle da doença. Também são revisadas as características clínicas e a importância do diagnóstico precoce do pênfigo vulgar pelo cirurgião-dentista quando a doença acomete a mucosa bucal.

Palavras-chave: *Pênfigo; corticosteróides; dapsona; pentoxifilina.*

Abstract: Pemphigus Vulgaris is a chronic autoimmune mucocutaneous disease characterized by intra-epithelial bulla formation which rupture causes painful ulcerative lesions in the mucous membrane and skin. Without any treatment pemphigus vulgaris may cause serious life-threatening effects and it has been controlled by the usage of systemic and topic corticosteroids associated with adjuvant immunosuppressive drugs. The case reported in this study refers to a 27 year-old white woman presenting desquamative gingivitis and oral pain. Topical corticosteroids treatment (hydrocortisone gel) applied with individual acrylic resin tray directly on the injured gingivae, systemic corticosteroids (prednisone) and adjuvant drugs (dapsona and pentoxifylline) therapy have presented favorable effects to control the disease. Clinical features of pemphigus vulgaris have been reviewed and the importance of early diagnosis made by dentists when the disease affects the oral mucosa has been emphasized in this study.

Keywords: *Pemphigus; adrenal cortex hormones; dapsone; pentoxifylline.*

Introdução

O pênfigo vulgar é uma enfermidade mucocutânea de origem auto-imune caracterizada pelo desenvolvimento de lesões vésico-bolhosas que afetam principalmente mucosa e pele¹⁻³. Acomete preferencialmente adultos com cerca de 50 anos de idade, não havendo predileção por sexo. A doença parece ser mais comum em judeus, e casos acometendo crianças e adolescentes são relatados⁴⁻⁷. O diagnóstico e o tratamento do pênfigo vulgar são importantes visto que, se não tratado, frequentemente resulta na morte do paciente. Dos pacientes que têm lesões da mucosa oral (Pênfigo Vulgar Oral), 40% a 60% as apresentam antes do aparecimento de lesões cutâneas^{1,2}.

O pênfigo vulgar oral caracteriza-se, clinicamente, por “dor bucal” e presença de erosões e ulcerações superficiais em vários locais da mucosa oral^{1,7}, preferencialmente na mucosa jugal, na mucosa labial, no ventre da língua, no palato e nas gengivas². Quando o pênfigo vulgar localiza-se na gengiva, alguns autores têm usado a denominação “gengivite descamativa”^{3,8,9}. Raramente são observadas vesículas ou bolhas intra-orais, provavelmente em razão do teto delgado e friável que essas lesões apresentam. É de significado clínico o fato de que uma bolha pode ser produzida na mucosa ou pele de aparência normal se uma pressão for imposta à sua superfície. Esse achado clínico é chamado de sinal de Nikolsky positivo¹⁰. Por sua vez, as características histopatológicas mais significativas do pênfigo vulgar oral são: presença de fenda intra-epitelial localizada acima da camada de células basais, acantólise, células de Tzanck (células arredondadas presentes na área de acantólise) e um infiltrado inflamatório crônico de leve a moderada intensidade no tecido conjuntivo subjacente^{1,2}.

O diagnóstico do pênfigo vulgar oral é dado pelas suas características clínicas, histopatológicas e imunológicas. A imunofluorescência direta do tecido perilesional poderá ser usada para confirmar o diagnóstico, pois revelará a presença de anticorpos IgG ou IgM e de componentes do complemento (normalmente C₃) nos espaços intercelulares das células epiteliais, resultado que pode ser visto em quase todos os pacientes¹¹⁻¹³. A imunofluorescência indireta é geralmente utilizada para verificar a presença de anticorpos circulantes no soro do paciente. No pênfigo vulgar, ela se mostra positiva em cerca de 80% a 90% dos casos. No diagnóstico diferencial do Pênfigo Vulgar Oral, deve-se considerar outras lesões vésico-bolhosas, principalmente o Pênfigo Paraneoplásico, o Pênfigo Cicatricial, o Eritema Multiforme e a Estomatite Aftosa Recorrente acometendo múltiplas áreas.

O tratamento do pênfigo vulgar oral é realizado basicamente pela administração tópica ou sistêmica de corticosteróide^{1,14}. Quando usado como medicação tópica, o corticosteróide é disponível principalmente nas formas líquida (para bochecho) e de gel¹. Quando utilizado sistemicamente,

o corticosteróide pode ser administrado oralmente^{15,16} ou por via venosa¹⁷. Além da administração do corticosteróide, algumas drogas imunossupressoras são utilizadas como medicamentos sistêmicos coadjuvantes para o tratamento do pênfigo vulgar^{18,19}. As lesões orais do pênfigo vulgar têm se mostrado mais difíceis de se resolverem com o tratamento, o que levou a serem descritas como “as primeiras a chegarem, e as últimas a saírem”². O prognóstico do pênfigo vulgar oral é reservado. Sabe-se que, quanto mais rápido for o diagnóstico e o início da corticoterapia, maiores serão as chances de recuperação e controle do paciente.

Proposição

É propósito deste trabalho descrever a eficácia da associação terapêutica corticóide tópico e corticóide sistêmico no tratamento de um caso de pênfigo vulgar oral.

Caso clínico

Paciente feminina, 27 anos, leucoderma, compareceu à clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP com queixa de “forte dor e descamação na boca e dor para deglutir alimentos”, com início dos sintomas após 6 meses da primeira consulta. Sua história médica foi significativa para o aparecimento e a regressão espontânea de “lesões descamativas na planta do pé e palma das mãos”. No exame físico extra-oral, não foi notada a presença dessas “lesões descamativas”, bem como nenhum outro sinal relevante. O exame clínico intra-oral revelou “gengivite descamativa” envolvendo toda a gengiva inserida superior e inferior (Figuras 1 e 2) e a presença de ulcerações superficiais em fundo de vestibulo, mucosa jugal bilateral e palato mole (Figura 3). A paciente referia dor intensa nas regiões afetadas e grande dificuldade para se alimentar. Pôde-se constatar sinal de Nikolsky positivo em área de mucosa jugal. Foi realizada biópsia incisional perilesional em duas diferentes regiões afetadas pelas lesões ulceradas: gengiva inserida inferior esquerda e mucosa jugal inferior direita. O exame microscópico mostrou epitélio contendo bolhas intraepiteliais e acantólise (Figura 4). A camada basal do epitélio encontrava-se aderida à lâmina própria, que exibia intenso infiltrado inflamatório crônico (Figura 5). Os achados clínicos e histopatológicos permitiram então definir para o caso em estudo o diagnóstico de pênfigo vulgar oral. O tratamento local consistiu no uso tópico de corticóide (gel composto de hidrocortisona a 1% e lidocaína 0,5%), aplicado diariamente por meio de uma moldeira acrílica individual nas áreas correspondentes a toda a gengiva inserida superior e inferior afetadas pelas lesões (Figura 6). Como tratamento sistêmico foi feita, sob orientação médica, a administração de prednisona V.O (30 mg/dia por 8 meses) e associação com outras duas medicações sistêmicas coadjuvantes: a pentoxifilina V.O (800 mg/dia por 30 dias) e a dapsona

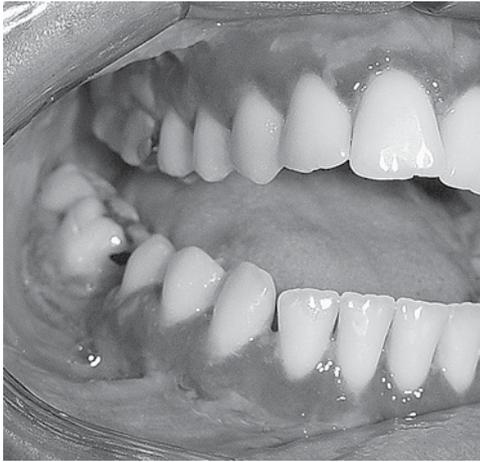


Figura 1. P.V.O. Aparência clínica de “gingivite descamativa” em gengivas vestibulares superior e inferior e lesões ulceradas superficiais em mucosa jugal.

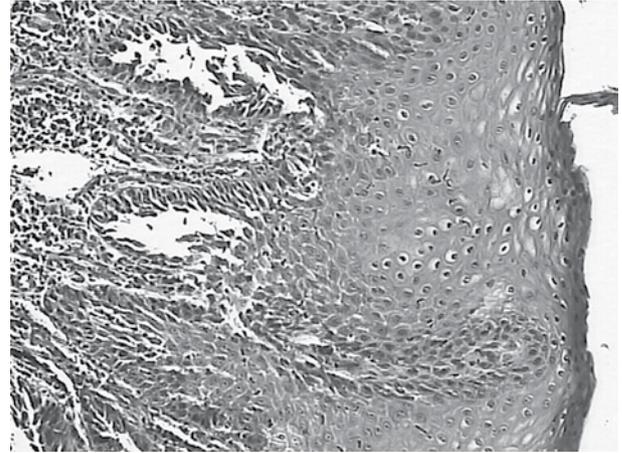


Figura 4. Biópsia de gengiva (H.E 400 x). Epitélio exibindo bolhas intraepiteliais e células acantolíticas.

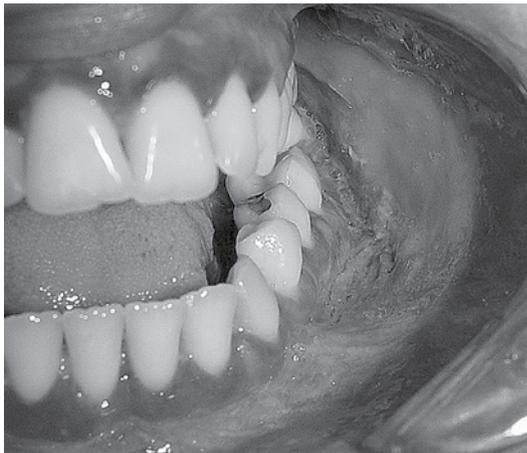


Figura 2. P.V.O. Aparência clínica de “gingivite descamativa” em gengivas vestibulares superior e inferior e lesões ulceradas superficiais em mucosa jugal.

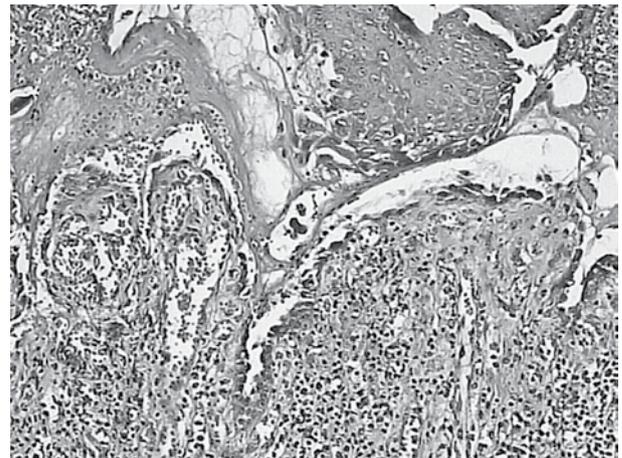


Figura 5. Biópsia de mucosa jugal (H.E 400 x). As bolhas intraepiteliais e acantólise também estão presentes, além da intensa reação inflamatória na lâmina própria.



Figura 3. P.V.O. Presença de ulcerações superficiais em área retromolar e palato mole do lado esquerdo.



Figura 6. Moldeira acrílica individual em posição para tratamento com corticóide tópico.

V.O (100 mg/dia por 8 meses). Além disso, a paciente foi orientada quanto à necessidade de realização diária de correta higienização bucal para controle vigoroso da placa bacteriana visando, sobretudo, a prevenção de infecção bucal secundária. Após duas semanas do início do tratamento, a paciente já apresentava boa evolução clínica (Figura 7). Um *follow-up* de dez meses revelou melhora significativa do quadro clínico (Figuras 8 e 9) e ausência de efeitos colaterais dos medicamentos sistêmicos usados.

Discussão

O pênfigo vulgar é uma rara doença mucocutânea que ocorre em uma incidência aproximada de 0,5 a 3,2 por 100.000 indivíduos anualmente¹⁶. Seu aparecimento na mucosa oral muito freqüentemente precede as lesões cutâneas, sendo, em quase metade dos casos, somente observadas lesões em mucosa oral^{2,20}. No caso por nós apresentado, a paciente referiu que as lesões orais surgiram aproximadamente ao mesmo tempo que as lesões descamativas cutâneas. Contudo, foram as ulcerações intra-orais associadas à queixa de “dor intensa na boca” que nos levaram a pesquisar o diagnóstico estomatológico de um possível pênfigo vulgar oral. Tal fato determina a importância do cirurgião-dentista conhecer as características clínicas e os princípios diagnósticos das principais doenças auto-imunes que afetam a mucosa oral. Weinberg et al.¹ afirmaram que, em muitos casos, a doença se desenvolve lentamente, geralmente havendo um intervalo de meses entre o seu início e o seu diagnóstico. Nosso caso confirma essa afirmação visto que, segundo a paciente, o tempo entre o aparecimento das lesões e a primeira consulta foi de 6 meses.

O achado clínico típico do pênfigo vulgar consiste em vesículas ou bolhas flácidas que acometem a mucosa e a pele. A formação dessas vesículas ou bolhas é resultado do ataque imunológico contra os desmossomos com desenvolvimento de uma fenda no interior do epitélio contendo células acantolíticas^{4,21,23}. Esse ataque aos desmossomos e o conseqüente processo de acantólise do pênfigo vulgar devem-se, principalmente, a uma reação imunológica humoral contra as moléculas de adesão intercelular da família das caderinas. A destruição dessas proteínas de adesão dos ceratinócitos do epitélio da mucosa ou pele parece ser resultado da ação de uma enzima proteolítica (ativador do plasminogênio) liberada após a fixação de anticorpos IgG nos espaços intercelulares²³.

As lesões vésico-bolhosas do pênfigo vulgar oral são superficiais e rompem facilmente, deixando úlceras que se coalescem e que gradualmente se estendem perifericamente, podendo envolver as gengivas ao redor dos dentes^{1,2}. Essas lesões ulceradas superficiais foram observadas em nossa paciente principalmente em mucosa jugal, mucosa alveolar, palato e gengiva inserida, caracterizando o quadro descrito



Figura 7. Aspecto clínico após 2 semanas de tratamento.



Figuras 8. *Follow-up* de 10 meses. Regressão das lesões do PVO.



Figuras 9. *Follow-up* de 10 meses. Regressão das lesões do PVO.

como “gengivite descamativa”^{3,8,9}. Essas localizações, juntamente à língua, são citadas em estudos prévios sobre o pênfigo vulgar oral como os sítios orais de maior ocorrência das lesões^{6,7,15}. Além da mucosa oral as lesões do pênfigo vulgar também podem acometer a mucosa faríngea, a conjuntiva, a laringe, a mucosa nasal, a vulva, a vagina, o

cervix, a mucosa ano-retal e, não raramente, se estender para o esôfago^{15,17}, locais esses não afetados em nossa paciente.

A dor e o desconforto advindos das lesões ulceradas intra-orais que se coalesceram próximo aos dentes determinavam para a nossa paciente uma dificuldade em se efetuar adequada higiene oral. Já as lesões localizadas no palato mole eram responsáveis pelo importante quadro de odinofagia que a paciente apresentava. O sinal de Nikolsky se apresentou positivo na mucosa jugal, corroborando com nossa hipótese diagnóstica de pênfigo vulgar oral. O diagnóstico definitivo pôde ser confirmado com a realização de biópsia perilesional em duas diferentes áreas da mucosa oral acometidas pelas lesões, tendo como resultado histopatológico o pênfigo vulgar. Assim sendo, não houve a necessidade da realização do exame de imunofluorescência direta ou indireta em auxílio ao diagnóstico. O diagnóstico precoce do pênfigo vulgar é fundamental visto que as lesões orais e/ou cutâneas, quando não tratadas rapidamente, podem apresentar complicações fatais por infecção, assim como descompensações renal, cardíaca e eletrolítica²⁰.

O tratamento do pênfigo vulgar oral envolve ações locais e sistêmicas^{1,14}. As ações terapêuticas locais visam principalmente amenizar os sintomas de dor oral e promover ação antiinflamatória local por meio de corticosteróides tópicos. No caso por nós relatado, a paciente fez uso tópico de um gel à base de hidrocortisona e lidocaína mantido em contato com a mucosa oral, por meio de uma moldeira de acrílico individual. Como a gengiva inserida era a principal área oral acometida pelas lesões ulceradas, o uso da moldeira individual permitiu que o corticosteróide ficasse maior tempo em contato com a mucosa afetada. Após duas semanas de uso do corticóide tópico, já era possível observar uma importante melhora do quadro clínico intra-oral da paciente. Outros agentes tópicos descritos para o tratamento do pênfigo vulgar oral são o Clobetasol 0,05% (pomada misturada com orabase 1:1), a fluocinonida 0,05% e a dexametasona elixir 0,1 mg/ml^{14,15}. O controle de infecções secundárias fúngicas (candidose oral) ou bacterianas (estomatites bacterianas) pode ser realizado com a utilização de antifúngicos e antibióticos tópicos ou sistêmicos, respectivamente. No caso em estudo, a paciente não desenvolveu qualquer tipo de manifestação infecciosa fúngica ou bacteriana. A sua higiene oral vem sendo acompanhada e controlada rigorosamente. O tratamento periodontal é um ponto importante no tratamento do pênfigo vulgar oral. De acordo com Weinberg et al.¹, a presença de placa bacteriana pode exacerbar a resposta imune local e dificultar a remissão das lesões de mucosa oral.

Por seu turno, o tratamento sistêmico do pênfigo vulgar oral consiste principalmente no uso de corticosteróide a longo prazo, usualmente a prednisona^{3,15,16}. O protocolo de administração dos corticosteróides depende da severidade da doença. Não há consenso acerca da dosagem inicial de corticosteróide necessária para induzir remissão e efeitos

sobre o curso subsequente da doença, mas é geralmente aceito que pequenas doses (abaixo de 60 mg/dia) não são suficientes para induzir um controle da doença³. A paciente foi tratada com administração de Prednisona (30 mg/dia) considerando-se que o caso era de pouca gravidade (lesões ulceradas restritas à mucosa oral e localizadas principalmente em gengivas). Essa dose de corticosteróide é relativamente baixa quando comparada à de outros protocolos existentes na literatura, que preconizam a utilização de uma dosagem de prednisona entre 60 mg a 100 mg/dia^{3,14}.

O longo tempo de administração de altas doses de corticosteróides pode desenvolver uma variedade de efeitos colaterais, incluindo hemorragias gastrointestinais, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão, reações psicóticas, septicemia e embolismo pulmonar^{1,3,17}. Além disso, os efeitos antiinflamatórios dessas drogas podem mascarar os sintomas locais e sistêmicos de infecção. Por estas razões, o tratamento atual do pênfigo vulgar deve envolver doses mais baixas de esteróides do que as utilizadas no passado e uma adição de drogas coadjuvantes, particularmente os agentes imunossupressores também denominados de “aliviadores de esteróides”¹.

Entre as medicações sistêmicas coadjuvantes utilizadas no tratamento do pênfigo vulgar citam-se as drogas azatioprina, levamisol, ciclosporina, metrotexate e dapsona^{15,17,18,19}. A paciente recebeu em associação à corticoterapia as medicações Pentoxifilina (800 mg/dia) e dapsona (100 mg/dia). A Pentoxifilina é um antiagregante plaquetário, e uma de suas propriedades é a inibição da produção do fator alfa de necrose tumoral, o que implica na atenuação da vasculite e da intensidade dos infiltrados inflamatórios tissulares que se produzem em algumas dermatopatias auto-imunes como o Pênfigo Vulgar²².

A dapsona é uma droga classicamente conhecida usada para o tratamento de doenças infecciosas como a lepra e malária, e seus efeitos envolvem a inibição da conversão do ácido paraminobenzóico para ácido fólico. Mais recentemente, a dapsona tem sido utilizada para o tratamento de doenças inflamatórias não-infecciosas. A dapsona parece inibir a migração de polimorfonucleocitos (PMNs) por causa da inibição da atividade da enzima lisossomal, interferindo com o sistema citotóxico leucocitário ou prevenindo que as células respondam ao estímulo quimiotático. Os efeitos colaterais da dapsona podem ser divididos em idiosincráticos, como a rara síndrome da hipersensibilidade à dapsona (caracterizada por febre, linfadenopatia, erupções cutâneas eritematosas e ocasionalmente envolvimento hepático), e em efeitos dose-dependentes, que incluem distúrbios hematológicos como metahemoglobinemia e hemólise. Como na terapêutica de outros agentes imunossupressores, o paciente que faz uso da dapsona deve ter acompanhamento médico e controle hematológico periódico^{18,19}. Esse controle vem sendo realizado em nossa paciente e, até o momento, não

foi constatada a presença de alterações significativas decorrentes do uso dessa medicação. Acreditamos que, no caso clínico apresentado, a eficácia do tratamento empregado até o momento é resultado do uso associativo do corticóide tópico e do corticóide sistêmico em dose baixa associados aos coadjuvantes dapsona e pentoxifilina.

Há de se ressaltar que, antes da terapia com corticosteroide, 60% a 90% dos pacientes morriam em consequência de infecções secundárias e desequilíbrio de eletrólitos. Mesmo atualmente, a taxa de mortalidade da doença varia de 5% a 10% e estaria relacionada aos efeitos deletérios do uso prolongado de corticosteróides sistêmicos^{3,14}, o que faz com que o prognóstico do pênfigo vulgar ainda seja considerado reservado. Quanto mais precocemente o diagnóstico de pênfigo vulgar for realizado e mais rápido for instituído o tratamento, melhor é o prognóstico do paciente portador da doença. Por isso, cabe ao cirurgião-dentista conhecer a doença pênfigo vulgar, pois ela poderá se manifestar primariamente na boca, o que permite o seu diagnóstico precoce e, por conseguinte, o rápido início do tratamento.

Conclusão

Com o protocolo terapêutico utilizado para o caso de pênfigo vulgar oral relatado, pôde-se concluir, após 10 meses do início do tratamento, que:

- o uso tópico de corticosteroide na forma gel colocado em moldeira acrílica pré-fabricada foi eficaz para o controle da “gingivite descamativa” do pênfigo vulgar oral;
- a combinação de baixa dose de corticosteroide sistêmico com as drogas adjuvantes dapsona e pentoxifilina mostrou ser eficaz para o controle sistêmico da doença;
- a associação do corticóide tópico ao sistêmico demonstrou ser conduta terapêutica efetiva para o controle do pênfigo vulgar oral.

Referências

1. Weinberg MA, Insler MA, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84:517-34.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
3. Sakallioglu EE, Acikgoz G, Keles G, Senturk N, Karagoz F. Pemphigus vulgaris and complications of systemic corticosteroid therapy: a case report. *J Oral Science.* 2003; 45:165-9.
4. Kyriakis K, Tosca A, Lehou J, Hatsiz J, Vareltzidis A, Sratigos J. A five year retrospective study on pemphigus and pemphigoid. *Australas J Dermatol.* 1989; 30:33-6.
5. Shoda Y, Hashimoto K, Matsuoka Y, Yoshikawa K. A case of pemphigus vulgaris in a six-year old girl. *J Dermatol.* 1991; 18:175-7.
6. Castro AL. *Estomatologia.* São Paulo: Ed. Santos; 1995.
7. Mignogna MD, LO Muzio L, Bucci E. Oral pemphigus, clinical significance of eosophageal involvement: report of eight cases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84:179-84.
8. Orłowski WA, Bressman E, Doyle JL, Chassens AI. Chronic pemphigus vulgaris of the gingival. A case report with a 6-year follow-up. *J Periodontol.* 1983; 54:685-9.
9. Barnett ML. Pemphigus vulgaris presenting as a gingival lesion. A case report. *J Periodontol.* 1988; 59:611-4.
10. Person Jr, Rogers RS. Bullous and cicatricial pemphigoid: clinical histopathologic and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc.* 1977; 52:54-64.
11. Laskaris G, Demetriou N, Angelopoulos A. Immunofluorescent studies in desquamative gingivitis. *J Oral Pathol.* 1981; 10:398-407.
12. Kim YH, Geoghegan WD, Jordon RE. Pemphigus immunoglobulin G subclass autoantibodies: studies of reactivity with cultured human keratinocytes. *J Lab Clin Med.* 1990; 115:324-31.
13. Grando SA, Terman AK, Stupina AS, Glukhenky BR, Romanenko AB. Ultrastructural study of clinically uninvolved skin of patients with pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 1991; 16:359-63.
14. Mignogna MD, LO Muzio L, Mignogna RE, Carbone R, Ruoppo E, Bucci E. Oral pemphigus: long term behaviour and clinical response to treatment with deflazacort in sixteen cases. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29:145-52.
15. Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus: A review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 84:349-55.
16. Scully C, De Almeida OP, Porter SR, Gilkers JJH. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 84-9.
17. Mignogna MD, Lo Muzio L, Bucci E. Clinical features of gingival pemphigus vulgaris. *J Clin Periodontol.* 2001; 28: 489-93.
18. Bystryjn JC, Steinman N. The adjuvant therapy of Pemphigus: an update. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 203-12.
19. Ciarrocca K, Greenberg M. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88:159-63.
20. Castellanos JLS. Enfermidades gingivales de origen immune. *Medicina Oral.* 2002; 7: 271-83.
21. Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP. Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc.* 2000; 131:1156-60.

22. Oliveira-Junior IS, Pinheiro BV, Silva ID, Salomao R, Zollner RL, Beppu OS. Pentoxifylline decreases tumor necrosis factor and interleukin-1 during high tidal volume. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36: 1349-57.
23. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1994; 77: 555-71.

