



ARTIGO ORIGINAL

Análise das características clínicas e fatores que afetam a resposta ao tratamento em pacientes com pioderma gangrenoso: estudo multicêntrico com 239 pacientes^{☆,☆☆}

Funda Erduran ^{ID a,*}, Esra Adışen ^{ID b}, Yıldız Hayran ^{ID a}, Güneş Gür Aksoy ^{ID a}, Erkan Alpsoy ^{ID c}, Leyla Baykal Selçuk ^{ID d}, Sibel Doğan Günaydın ^{ID e}, Ayça Cordan Yazıcı ^{ID f}, Ayşe Öktem ^{ID g}, Malik Güngör ^{ID c}, Elif Afacan ^{ID b}, Deniz Devrim Kuşçu ^{ID g}, Leyla Elmas ^{ID e}, Kübra Aydoğan ^{ID f}, Dilek Bayramgürler ^{ID h}, Evren Odyakmaz Demirsoy ^{ID h}, Melih Akyol ^{ID i}, Rukiye Yasak Güner ^{ID i}, Hilal Kaya Erdoğan ^{ID j}, Ersoy Acer ^{ID j}, Tulin Ergun ^{ID k}, Savaş Yaylı ^{ID l}, Ferhan Bulut ^{ID k}, Esra Saraç ^{ID l} e Akın Aktaş ^{ID a}

^a Departamento de Dermatologia, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turquia

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Gazi University, Ankara, Turquia

^c Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Akdeniz University, Antalya, Turquia

^d Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turquia

^e Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Hacettepe University, Ankara, Turquia

^f Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Mersin University, Mersin, Turquia

^g Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Ankara University, Ankara, Turquia

^h Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Kocaeli University, Kocaeli, Turquia

ⁱ Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turquia

^j Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turquia

^k Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Marmara Akdeniz University, Istanbul, Turquia

^l Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Koç University, Istanbul, Turquia

Recebido em 30 de outubro de 2023; aceito em 17 de fevereiro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Análise de regressão;
Comorbidade;
Doenças hereditárias
autoinflamatórias;

Resumo

Fundamentos: Pioderma gangrenoso (PG) é doença crônica caracterizada por úlceras cutâneas recalcitrantes.

Objetivo: Avaliar as características demográficas e clínicas, os tratamentos e fatores que afetam as respostas ao tratamento de pacientes com PG.

DOI referente ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.02.002>

[☆] Como citar este artigo: Erduran F, Adışen E, Hayran Y, Aksoy GG, Alpsoy E, Selçuk LB, et al. Analysis of clinical characteristics and factors affecting treatment responses in patients with pyoderma gangrenosum: a multicenter study of 239 patients. An Bras Dermatol. 2024;99. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.02.002>

^{☆☆} Trabalho realizado no Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turquia; Faculdade de Medicina, Gazi University, Ankara, Turquia; Faculdade de Medicina, Akdeniz University, Antalya, Turquia; Faculdade de Medicina, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turquia; Faculdade de Medicina, Hacettepe University, Ankara, Turquia; Faculdade de Medicina, Mersin University, Mersin, Turquia; Faculdade de Medicina, Kocaeli University, Kocaeli, Turquia; Faculdade de Medicina, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turquia; Faculdade de Medicina, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, Turquia; Faculdade de Medicina, Marmara University, Istanbul, Turquia e Faculdade de Medicina, Koç University, Istanbul, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: fnderdrn@mail.com (F. Erduran).

2666-2752/© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Imunossupressores;
Pioderma gangrenoso

Métodos: Foi realizado estudo multicêntrico em 12 centros de atenção terciária. Foram analisados retrospectivamente os dados dos pacientes acompanhados com diagnóstico de PG entre os anos de 2012 a 2022.

Resultados: Foram incluídos um total de 239 pacientes, dos quais 143 eram do gênero feminino e 96 do gênero masculino, com média de idade de $54,2 \pm 17,4$ anos. O tratamento mais comum foram esteroides sistêmicos ($n = 181$; 75,7%). Entre esses pacientes, 50,8% ($n = 92$) utilizaram esteroides sistêmicos como única terapêutica, enquanto 49,2% ($n = 89$) usaram pelo menos um agente imunossupressor adjuvante. Os fatores independentes determinados na análise de regressão que influenciaram positivamente a resposta aos esteroides sistêmicos foram idade de início da doença ≥ 30 anos, patergia negativa, ausência de leucocitose, cultura de lesão negativa, presença de lesão única e ausência de envolvimento dos membros superiores. Agentes biológicos foram utilizados em 18,4% ($n = 44$) dos pacientes do presente estudo. Também foram analisados PG positivo para patergia e PG de início precoce (idade de início < 30) separadamente em virtude de suas características clínicas distintas que foram reveladas durante a análise estatística.

Limitações do estudo: Natureza retrospectiva do presente estudo.

Conclusões: A análise dos fatores que influenciam as respostas ao tratamento é abordada no presente estudo. Além disso, concluiu-se que a investigação de doenças autoinflamatórias concomitantes com PG positivo para patergia e PG de início precoce é necessária, e os pacientes desses dois grupos são mais resistentes ao tratamento, necessitando de tratamentos mais complexos.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Pioderma gangrenoso (PG) é doença crônica caracterizada por úlceras cutâneas recorrentes. O PG foi descrito pela primeira vez por Brocq¹ e nomeado por Brunsting et al.² Ao contrário do seu nome, posteriormente entendeu-se que se trata de dermatose neutrofílica asséptica.³ A incidência mundial de PG é estimada em 3-10/1.000.000.⁴

Em sua etiopatogenia, acredita-se que a disfunção de neutrófilos, a expansão clonal de células T, mediadores inflamatórios como interleucina (IL)-17, IL-23 e predisposição genética desempenhem papel relevante.⁵ O PG tem quatro subgrupos primários: clássico (ulcerativo), bolhoso, pustuloso e vegetante. Variantes mais raras incluem PG periestomal, PG pós-operatório e PG induzido por medicamentos.⁶ No PG clássico, que é o tipo mais comum, as lesões começam como pústulas estéreis e pápulas eritematosas e se transformam em lesões ulcerativas dolorosas. Lesões com aparência violácea e bordas elevadas bem definidas são típicas do PG clássico. As lesões apresentam cicatrizes atróficas cribriformes ou em forma de peneira.^{7,8} Patergia, a resposta exagerada após pequenos traumas cutâneos, é observada em aproximadamente um terço dos pacientes.⁶ Como as investigações laboratoriais e os achados histopatológicos não são distintos no PG, o diagnóstico é feito excluindo-se outras doenças inflamatórias da pele que causam ulceração.⁷ Su et al. sugeriram critérios diagnósticos para PG em 2004.⁹ De acordo com o consenso Delphi recentemente definido, a presença de infiltração de neutrófilos na histopatologia em biópsia retirada da borda da úlcera é um critério importante que deve ser atendido.¹⁰ O PG pode estar associado a outras condições em 50%-75% dos pacientes.⁷ As associações mais comuns são doenças inflamatórias intestinais (DII), artrite e distúrbios hematológicos. Além disso, o PG pode estar associado a síndromes como PAPA (artrite piogênica, PG,

acne), PASH (PG, acne, hidradenite supurativa [HS]), PASS (PG, acne conglobata, HS, espondiloartropatias soropositivas), PAPASH (artrite piogênica, PG, acne, HS) e PsAPASH (artrite psoriásica, PG, acne, HS).⁷ Não há tratamento de referência para o PG. O tratamento deve ser estruturado de acordo com o número de lesões, tamanho, localização, presença de doenças associadas e comorbidades do paciente. Os pilares fundamentais do tratamento incluem evitar fatores desencadeantes, cuidado adequado da lesão, controle da dor, terapias imunomoduladoras tópicas, sistêmicas e direcionadas.^{5,6}

O objetivo do presente estudo foi avaliar as características demográficas e clínicas dos pacientes com PG, bem como os fatores que afetam as preferências e respostas ao tratamento.

Materiais e métodos

Foi realizado estudo multicêntrico que incluiu 12 centros de cuidados terciários de oito províncias diferentes da Turquia. Foram avaliados retrospectivamente os pacientes acompanhados entre os anos de 2012 a 2022 com diagnóstico de PG de acordo com os critérios diagnósticos sugeridos por Su et al.,⁹ no qual dois critérios maiores (úlceras necrosantes dolorosas de rápida progressão com bordas irregulares vermelho-violáceas elevadas e exclusão de outras causas de ulceração cutânea) e dois critérios menores (desenvolvimento de úlcera no local de trauma menor sugerindo presença de patergia ou achados clínicos de cicatrizes cribriformes, presença de doença sistêmica associada ao PG, achado histopatológico de infiltração estéril de neutrófilos na derme, resposta rápida à terapia sistêmica com esteroides) deveriam ser atendidos. Foram compilados dados de todos os pacientes com PG > 18 anos dos centros de estudo.

A aprovação do Comitê de Ética n° E1-22-2782 foi obtida do Ankara Bilkent City Hospital antes do estudo

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes e informações da hospitalização

Total, n (%)	239		
Feminino	143 (59,8)		
Masculino	96 (40,2)		
Média de idade \pm DP (anos)	54,2 \pm 17,4		
Idade de início \pm DP (anos)	48,2 \pm 18,1		
Duração da doença (meses) (IIQ)	24 (6-84)		
Taxa de hospitalização, n (%)	187 (78,2)	Número de hospitalizações	Uma vez 89 (37,2) Duas vezes 46 (19,2) Três vezes 23 (9,6) \geq Quatro vezes 29 (12,2)
Tempo total de hospitalização (dias)	20 (12-39) (mín-máx: 1-113)		
- Mediana (IIQ) (mín-máx)			
Menor período de hospitalização (dias)	10 (6-14)		
- Mediana (IIQ)			
Maior período de hospitalização (dias)	15,5 (10-23)		
- Mediana (IIQ)			

DP, desvio-padrão; IIQ, intervalo interquartil.

(17.08.2022). O presente estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

Para todos os tratamentos, a cicatrização de feridas \geq 75% como parâmetro de desfecho foi avaliada como “boa resposta”. Benefício $<$ 75% foi avaliado como “resposta deficiente a moderada” no presente estudo.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando SPSS/IBM para Windows 23.0 (Chicago, IL, EUA). Estatísticas descritivas como número e porcentagem para variáveis categóricas e média, mediana, desvio padrão e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis numéricas foram utilizadas para descrever a amostra. O teste de significância de qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas, e o teste *t* de Student ou teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar variáveis numéricas. Os testes de correlação de Pearson e Spearman foram utilizados para avaliar a correlação entre duas variáveis numéricas. Variáveis com valores de $p > 0,2$ foram avaliadas posteriormente com análise de regressão logística multivariada para identificar preditores independentes de resposta ao tratamento. O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow. O nível de significância estatística foi determinado como $p < 0,05$ para todas as análises.

Durante a análise exploratória, verificou-se que pacientes com PG positivo para patergia e pacientes com PG com idade de início $<$ 30 anos apresentavam características clínicas distintas e respostas ao tratamento significantes. A escolha do ponto de corte de idade de 30 anos foi baseada tanto em dados bibliográficos (a idade definida como o ponto de corte teórico entre a idade adulta emergente e a idade adulta estabelecida)^{11,12} quanto em evidências (melhor potencial na previsão de múltiplas doenças, *endpoints* específicos de pacientes e desfechos utilizando considerações de inferência estatística). Optou-se por denominar o PG que se inicia antes dos 30 anos como PG de início precoce e \geq 30 anos como PG de início tardio no presente estudo.

Resultados

O presente estudo incluiu 143 (59,8%) mulheres e 96 (40,2%) homens, totalizando 239 pacientes. A idade média dos pacientes foi de 54,2 \pm 17,4 anos. A média de idade de início da doença foi de 48,2 \pm 18,1 anos. A duração da doença foi determinada como valor mediano de 24 meses (IQR 6-84; mín-máx: 1-366). Os dados demográficos dos pacientes e informações de hospitalização são apresentados na [tabela 1](#). As características das lesões observadas nos pacientes são apresentadas na [tabela 2](#). O número de pacientes com PG do tipo ulcerativo foi de 203 (85%), representando o subtipo mais frequente. Os subtipos de PG observados nos pacientes do presente estudo são mostrados na [tabela 2](#).

Comorbidades associadas ao PG

O número de pacientes com pelo menos uma comorbidade associada ao PG foi 123 (51,5%). A idade de início da doença foi mais precoce em pacientes com comorbidade relacionada ao PG em comparação com aqueles sem comorbidade (45,9 vs. 50,7 anos, $p = 0,048$). Artrite inflamatória foi observada em 45 (18,8%) pacientes. DII foi encontrada em 38 (15,9%) pacientes. A HS estava presente em 17 (7,1%) pacientes. A frequência de doença hematológica foi de 6,7% ($n = 16$). As doenças hematológicas observadas nos pacientes foram MGUS (gamopatia monoclonal de significado indeterminado), síndrome mielodisplásica, linfoma e leucemia. Neoplasia maligna sólida estava presente em 14 (5,9%) pacientes. Síndromes autoinflamatórias foram encontradas em nove (3,8%) pacientes (PAPA, PASH, PAPASH). Em pacientes com doença autoinflamatória, as frequências do gênero masculino, história familiar de doença autoinflamatória, envolvimento de múltiplas regiões e envolvimento de membros superiores foram maiores, bem como a presença de diâmetro maior na lesão e maior número de hospitalizações em comparação com aqueles sem doença autoinflamatória (valores de p respectivamente 0,019, $< 0,001$, $< 0,001$, 0,004, 0,006 e 0,025). Além disso, esses pacientes eram mais jovens e a idade de início da

Tabela 2 Dados relativos às características do pioderma gangrenoso

<i>Localização das lesões</i>	n (%)
Extremidades inferiores	189 (79,1)
Extremidades superiores	31 (13)
Corpo	70 (29,3)
Cabeça-pescoço	8 (3,3)
Outras (mucosa oral, região genital, região glútea)	5 (2,1)
<i>Maior tamanho de lesão (cm)</i>	n (%)
1-5	104 (43,5)
5-10	86 (36)
10-15	29 (12,1)
15-20	12 (5)
> 20	8 (3,3)
<i>Número de lesões</i>	n (%)
1 lesão	90 (37,7)
2-5 lesões	108 (45,2)
5-10 lesões	30 (12,6)
> 10 lesões	11 (4,6)
<i>Tipos de pioderma gangrenoso</i>	n (%)
Ulcerativo	203 (84,9)
Bolhoso	10 (4,2)
Pustuloso	9 (3,8)
Pós-operatório	9 (3,8)
Vegetante	5 (2,1)
Periestomal	4 (1,7)
<i>Comorbidades associadas com o pioderma sem recuo</i>	n (%)
Doença inflamatória intestinal	38 (15,9)
Artrite inflamatória (artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite gotosa)	45 (18,8)
Doenças hematológicas	16 (6,7)
Hidradenite supurativa	16 (6,7)
Neoplasia maligna sólida	14 (5,9)
Doenças autoinflamatórias (PAPA, PASH, PAPASH)	9 (3,8)
Outras (doença de Behçet)	9 (3,8)
Total	51,5 ^a

^a Alguns pacientes apresentavam múltiplas comorbidades associadas ao PG.

doença era menor (ambos $p < 0,001$). As comorbidades associadas ao PG são apresentadas na [tabela 2](#).

Patergia foi detectada em 55 (23%) pacientes e foi negativa em 140 (58,6%). Em 44 (18,4%) pacientes, o estado de patergia não foi relatado. Dor estava presente em 218 (91,2%) pacientes. Os achados laboratoriais e histopatológicos dos pacientes são apresentados na [tabela 3](#).

Tratamentos recebidos pelos pacientes

Todos os pacientes tiveram as lesões cuidadas. Os tratamentos tópicos mais utilizados foram esteroides ($n = 163$; 68,2%), curativos sintéticos ($n = 73$; 30,5%) e tacrolimus ($n = 40$; 16,7%). Como a maioria dos pacientes que receberam tratamento tópico também recebeu tratamento sistêmico, as respostas aos tratamentos tópicos não puderam ser avaliadas no presente estudo.

Tabela 3 Dados laboratoriais dos pacientes e outros dados relacionados à doença

<i>Achados laboratoriais</i>	n (%)
Anemia	124 (51,9)
Leucocitose	93 (38,9)
Neutrofilia	104 (43,5)
Nível elevado de PCR ^a	166 (69,7)
Nível elevado de eritrossedimentação	53 (22,2)
Distúrbio eletrolítico	13 (5,4)
Anormalidade no teste de função hepática	7 (2,9)
Cultura positiva de lesões	111 (46,4)
<i>Avaliação histopatológica</i>	n (%)
Compatível com PG	212 (88,7)
Incompatível com PG	8 (3,3)
Biopsia não realizada	19 (7,9)
<i>Fenômeno de patergia</i>	n (%)
Patergia positiva	55 (23)
Patergia negativa	140 (58,6)
Estado de patergia desconhecido	44 (18,4)
<i>Presença de dor</i>	n (%)
	218 (91,2)

PCR, proteína C-reativa; PG, pioderma gangrenoso.

O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento sistêmico foi de um mês (IIQ 0,5-3).

Tratamentos sistêmicos

Esteroides sistêmicos foram o tratamento para 181 (75,7%) pacientes. Desses, 92 (50,8%) usaram esteroide sistêmico como agente sistêmico único, enquanto 89 (49,2%) usaram pelo menos um agente imunossupressor além dos esteroides. As características desses dois grupos são comparadas na [tabela 4](#).

A dose média de esteroides foi de 48 mg (IIQ 40-60) de equivalente de metilprednisolona. A duração média do tratamento foi de 60 dias (IIQ 30-100). Não foi encontrada correlação entre a dose de esteroide e o benefício do tratamento ($p = 0,71$). Boa resposta ao tratamento foi obtida em 46,4% dos pacientes. O intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento sistêmico correlacionou-se inversamente com o benefício do tratamento ($p = 0,005$; $r = -0,21$).

A análise univariada das características dos pacientes que responderam bem ao tratamento sistêmico com esteroides é mostrada na [tabela 5](#). Uma análise de regressão logística multivariada adicional foi realizada ([tabela 6](#)). Ausência de envolvimento de membros superiores ($p = 0,041$), presença de lesão única ($p = 0,019$), idade de início da doença ≥ 30 ($p = 0,001$), ausência de leucocitose ($p = 0,012$), cultura negativa de lesão ($p = 0,002$) e patergia negativa ($p = 0,005$) foram determinados como os fatores independentes que influenciam as respostas ao tratamento sistêmico com esteroides na análise multivariada.

Oitenta e cinco (35,6%) pacientes usaram ciclosporina. A mediana da dose de ciclosporina foi de 300 mg/dia (IIQ 237,5-300). A duração média do tratamento foi de 100 dias (60-200). Recuperação completa foi observada em

Tabela 4 Comparação das características entre pacientes que receberam tratamento sistêmico com esteroides isoladamente e esteroides sistêmicos + tratamento imunossupressor adicional

Características	Esteroides sistêmicos, n (%)	Esteroides sistêmicos + tratamento imunossupressor adicional, n (%)	p
<i>Número de áreas afetadas</i>			< 0,001
Uma	81 (88)	56 (62,9)	
Múltiplas	11 (12)	33 (37,1)	
<i>Número de lesões</i>			< 0,001
Uma	43 (46,7)	19 (21,3)	
Múltiplas	49 (53,3)	70 (78,7)	
<i>Presença de envolvimento dos membros inferiores</i>			0,009
Presente	69 (75)	80 (89,9)	
Ausente	23 (25)	9 (10,1)	
<i>Cultura de lesão</i>			0,014
Positiva	39 (42,4)	54 (60,7)	
Negativa	53 (57,6)	35 (39,3)	
<i>Patergia</i>			0,018
Positiva	16 (17,4)	29 (32,6)	
Negativa	76 (82,6)	60 (67,4)	
<i>Leucocitose</i>			0,032
Presente	33 (35,9)	46 (51,7)	
Ausente	59 (64,1)	43 (48,3)	
<i>Doença autoinflamatória</i>			0,003
Presente	0 (0)	8 (9)	
Ausente	91 (100)	81 (91)	
<i>Doença inflamatória intestinal</i>			0,040
Presente	11 (12)	21 (23,6)	
Ausente	81 (88)	68 (76,4)	
<i>Maior tamanho de lesão</i>			0,008
< 5 cm	49 (53,3)	30 (33,7)	
≥ 5 cm	43 (46,7)	59 (66,3)	
<i>Idade, média (DP) (anos)</i>	56,5 (17)	48,7 (15,8)	0,002
<i>Idade de início da doença (DP) (anos)</i>			0,001
< 30	9 (9,8)	26 (29,2)	
≥ 30	83 (90,2)	63 (70,8)	
<i>Duração da doença (meses), mediana (IIQ)</i>	12 (3-50)	60 (24-120)	< 0,001

%, porcentagem válida; DP, desvio-padrão; IIQ, intervalo interquartil.

19 (22,4%) pacientes. Não foi observada correlação entre a dose de ciclosporina e o benefício do tratamento ($p=0,61$).

Dez pacientes receberam tratamento com imunoglobulina intravenosa (Ig IV), e três desses pacientes obtiveram boa resposta.

Os tratamentos sistêmicos convencionais e Ig IV recebidos pelos pacientes e o benefício relativo ao tratamento são mostrados na [tabela 7](#). Como alguns dos pacientes usaram mais de um tratamento sistêmico convencional ou Ig IV simultaneamente, não foi possível fazer uma comparação direta em termos de eficácia entre esses tratamentos.

Tratamentos com biológicos

Agentes biológicos foram utilizados em 44 (18,4%) pacientes. O uso de agentes biológicos foi mais comum em homens do que em mulheres ($p=0,005$), em pacientes com histórico familiar de doenças autoinflamatórias ($p=0,031$) e naqueles com envolvimento multirregional ($p<0,001$), envolvimento de cabeça e pescoço ($p=0,019$), lesões

múltiplas ($p=0,024$), comorbidades ($p=0,002$), cultura positiva de lesões ($p=0,011$), patergia positiva ($p=0,006$), DII ($p<0,001$), HS ($p=0,012$) e doenças autoinflamatórias ($p<0,001$). Os pacientes em uso de tratamentos biológicos eram mais jovens ($p=0,006$), tinham idade de início mais precoce ($p<0,001$), apresentavam mais lesões ($p=0,006$), mais hospitalizações ($p=0,001$) e maior tempo de hospitalização ($p=0,001$) em comparação com aqueles que não utilizaram tratamentos biológicos. A duração mediana entre o tratamento convencional e o tratamento biológico foi de 24 meses (IIQ 12-60). Os agentes biológicos recebidos pelos pacientes e os dados da resposta obtida são mostrados na [tabela 8](#).

Além disso, foram analisados grupos com patergia positiva/negativa e pacientes com PG com idade de início < 30/idade de início ≥ 30 , que foram chamados de PG de início precoce e tardio no presente estudo. As características dos pacientes com patergia positiva e negativa são mostradas na [tabela 9](#). As características dos pacientes com PG de início precoce são mostradas na [tabela 10](#).

Tabela 5 Análise univariada das características dos pacientes com boa resposta ou resposta deficiente a moderada aos esteroides sistêmicos

Características	^a Boa resposta, n (%)	^a Resposta deficiente a moderada, n (%)	p
<i>Número de regiões afetadas</i>			< 0,001
Uma	74 (88,1)	63 (64,9)	
Múltiplas	10 (11,9)	34 (35,1)	
<i>Número de lesões</i>			0,001
Uma	39 (46,4)	23 (23,7)	
Múltiplas	45 (53,6)	74 (76,3)	
<i>Envolvimento da extremidade superior</i>			0,031
Presente	7 (8,3)	19 (19,6)	
Ausente	77 (91,7)	78 (80,4)	
<i>Cultura de lesões</i>			0,006
Positiva	34 (40,5)	59 (60,8)	
Negativa	50 (59,5)	38 (39,2)	
<i>Patergia</i>			0,002
Positiva	12 (14,3)	33 (34)	
Negativa	72 (85,7)	64 (66)	
<i>Leucocitose</i>			0,001
Presente	26 (31)	53 (54,6)	
Ausente	58 (69)	44 (45,4)	
<i>Doença autoinflamatória</i>			0,007
Presente	0 (0)	8 (8,2)	
Ausente	84 (100)	89 (91,8)	
<i>Artrite inflamatória</i>			0,012
Presente	8 (9,5)	23 (23,7)	
Ausente	76 (90,5)	74 (76,3)	
<i>Tamanho da maior lesão</i>			0,002
< 5 cm	47 (56)	32 (33)	
≥ 5 cm	37 (44)	65 (67)	
<i>Idade de início da doença (anos)</i>			0,002
< 30	8 (9,5)	27 (27,8)	
≥ 30	76 (90,5)	70 (72,2)	
<i>Duração da doença, meses</i>			< 0,001
< 100	76 (91,6)	67 (69,1)	
≥ 100	7 (8,4)	30 (30,9)	

^a Benefício inferior a 75% foi avaliado como resposta deficiente a moderada, 75% e acima foi avaliado como boa resposta.

Tabela 6 Análise de regressão logística multivariada das características dos pacientes com boa resposta aos esteroides sistêmicos

Características de pacientes com boa resposta aos esteroides sistêmicos	p-valor	RR	IC 95% para RR	
			Inferior	Superior
Ausência de envolvimento dos membros superiores	0,041	3,14	1,05	9,37
Presença de lesão única	0,019	2,39	1,15	4,95
Idade de início da doença ≥ 30	0,001	6,16	2,19	17,29
Ausência de leucocitose	0,012	2,45	1,22	4,93
Cultura negativa de lesão	0,002	3,28	1,58	6,84
Patergia negativa	0,005	3,55	1,46	8,66

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança.

Discussão

Ao examinar as comorbidades associadas ao PG, verificou-se que 51,5% dos pacientes apresentavam pelo menos uma comorbidade. As comorbidades mais comuns nos pacientes foram artrite inflamatória, DII, HS, distúrbios hematoló-

gicos e neoplasias malignas sólidas, respectivamente. Da mesma maneira, em um estudo multicêntrico realizado por Ashchyan et al., foram examinados dados de 356 pacientes com PG e foi determinado que 66,9% dos pacientes tinham comorbidades associadas.¹³ DII foi encontrada em 41%, artrite inflamatória em 20,5%, neoplasias malignas de

Tabela 7 Dados relativos aos tratamentos convencionais e imunoglobulina intravenosa (Ig IV) utilizados pelos pacientes incluídos no estudo

	Esteroides sistêmicos	Ciclosporina	Azatioprina	Dapsona	Colchicina	Ig IV	Metotrexato	Micofenolato Mofetil	Talidomida
<i>Número de pacientes usando, n (%)</i>	181 (75,7)	85 (35,6)	30 (12,6)	19 (7,9)	17 (7,1)	10 (4,2)	9 (3,8)	6 (2,5)	1 (0,4)
<i>Dose, mediana (IIQ^a)</i>	48 mg/dia (40-60)	300 mg/dia (237,5-300)	150 mg/dia (100-150)	150 mg/dia (100-150)	1,5 mg/dia (1-1,5)	2 g/kg/ 4 semanas	15 mg/semana (13,75-15)	1,5 g/dia (1,38-2)	100 mg/dia (100-100)
<i>Duração, mediana (IIQ)</i>	60 dias (30-100)	100 dias (60-200)	360 dias (180-605)	180 dias (120-360)	360 dias (200-990)	1-3 meses	120 dias (102-375)	140 dias (75-200)	200 dias (200-200)
<i>Benefício, n (%)</i>									
< 25%	21 (11,6)	10 (11,8)	3 (10)	3 (15,8)	4 (23,5)	3 (30)	3 (33,3)	3 (50)	1 (100)
25%-50%	37 (20,4)	19 (22,4)	10 (33,3)	4 (21,1)	9 (52,9)	4 (40)	4 (44,4)	3 (50)	
50%-< 75%	39 (21,5)	9 (10,6)	9 (30)	2 (10,5)	3 (17,6)	0	1 (11,1)	0	
≥ 75%	32 (17,7)	28 (32,9)	3 (10)	10 (52,6)	0	2 (20)	1 (11,1)	0	
Recuperação completa	52 (28,7)	19 (22,4)	5 (16,7)	0	1 (5,9)	1 (10)	0	0	

IIQ, intervalo interquartil.

^a Alguns pacientes receberam mais de um tratamento sistêmico convencional simultaneamente.

Tabela 8 Dados de tratamento com agentes biológicos e respostas dos pacientes do presente estudo

	Número de pacientes recebendo tratamento, n (%)	Dose média	Duração média do tratamento (meses) (IIQ)	Taxas de benefício do tratamento, n%				
				< 25%	25%-50%	51%-< 75%	≥ 75%	100%
Infliximabe	36 (15,1)	R ^a	12 (7-22)	2 (5,6)	6 (16,7)	5 (13,9)	11 (30,6)	12 (33,3)
Adalimumabe	19 (7,9)	R (42,1%) 40 mg/semana (47,4%) 80 mg/semana (10,6%)	14 (12-27)	6 (31,6)	4 (21,1)	2 (10,5)	2 (10,5)	5 (26,3)
Ustequinumabe	4 (1,7)	R	9	1 (25)	3 (75)	0	0	0
Etanercepte	3 (1,3)	R	8	1 (33)	2 (67)	0	0	0
Secuquinumabe	3 (1,3)	R	15	0	2 (67)	0	1 (33)	0
Anakinra	3 (1,3)	100 mg/dia	30	1 (33,3)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	0
Risanquizumabe	1 (0,4)	R	4				1 (100)	
Ixequizumabe	1 (0,4)	R	6		1 (100)			
Canaquinumabe	1 (0,4)	300 mg/4-semanas	36				1 (100)	

IIQ, intervalo interquartil.

^a R, Dose aprovada.

Tabela 9 Comparação das características dos pacientes com PG com patergia positiva e negativa

Características	Patergia positiva (n = 55)	Patergia negativa (n = 184)	p
<i>Gênero, n (%)</i>			0,064
Feminino	27 (49,1)	116 (63)	
Masculino	28 (50,9)	68 (37)	
<i>Presença de história familiar de doença autoinflamatória, n (%)</i>	10 (18,2)	9 (4,9)	0,001
<i>Presença de envolvimento de múltiplos locais, n (%)</i>	18 (32,7)	31 (16,8)	0,010
<i>Número total de hospitalizações, mediana (IIQ)</i>	2 (1-3)	1 (1-2)	0,043
<i>Tempo total de internação, mediana (IIQ)</i>	27,5 (12-63,5)	20 (11,5-34,5)	0,046
<i>Presença de doença autoinflamatória, n (%)</i>	5 (9,1)	4 (2,2)	0,018
<i>Aplicação de tratamento tópico isolado, n (%)</i>	1 (1,8)	37 (20,1)	0,001
<i>Esteroides sistêmicos, n (%)</i>			0,018
Esteroides sistêmicos isolados	16 (35,6)	76 (55,9)	
Esteroides sistêmicos + agentes imunossupressores adicionais	29 (64,4)	60 (44,1)	
<i>Número de pacientes com boa resposta aos esteroides sistêmicos (taxa de resposta \geq 75%), n (%)</i>	12 (26,7)	72 (52,9)	0,002
<i>Utilização de agente biológico, n (%)</i>	17 (30,9)	27 (14,7)	0,006

IIQ, intervalo interquartil; PG, pioderma gangrenoso.

Tabela 10 Comparação entre as características de pacientes com PG de início precoce (idade de início < 30 anos) e PG de início tardio (idade de início \geq 30 anos)

Características	PG de início precoce (n = 42)	PG de início tardio (n = 197)	p
<i>História familiar de doença autoinflamatória, n (%)</i>	7 (16,7)	12 (6,1)	0,021
<i>Envolvimento de cabeça e pescoço, n (%)</i>	4 (9,5)	4 (2)	0,014
<i>Presença de doença inflamatória intestinal, n (%)</i>	12 (28,6)	26 (13,2)	0,013
<i>Presença de doença autoinflamatória, n (%)</i>	7 (16,7)	2 (1)	<0,001
<i>Esteroides sistêmicos, n (%)</i>			0,001
Esteroides sistêmicos isolados	9 (25,7)	83 (56,8)	
Esteroides sistêmicos + agentes imunossupressores adicionais	26 (74,3)	63 (43,2)	
<i>Número de pacientes com boa resposta aos esteróides sistêmicos (taxa de resposta \geq 75), n (%)</i>	8 (22,9)	76 (52,1)	0,002
<i>Uso de agente biológico, n (%)</i>	16 (38,1)	28 (14,2)	<0,001

PG, pioderma gangrenoso.

órgãos sólidos em 6,5%, neoplasias malignas hematológicas em 5,9%, outros distúrbios hematológicos em 4,8% e HS em 6,2%.¹³ No estudo de Langan et al., doenças associadas ao PG foram detectadas em 33% dos pacientes. A doença associada mais comum foi a DII, observada em 20,2% dos casos, seguida por artrite reumatoide (11,8%) e distúrbios hematológicos (3,9%).¹⁴ Síndromes autoinflamatórias (PAPA, PASH, PAPASH) foram encontradas em 3,8% dos nossos pacientes. Avaliando as características desses pacientes, notou-se que geralmente eram jovens e masculinos, tinham idade de início da doença mais precoce e tinham histórico familiar de doenças autoinflamatórias.

O achado laboratorial mais comum em nossos pacientes foi a elevação dos níveis de proteína C-reativa (PCR), observada em 69,7%. Anemia estava presente em 51,9% dos pacientes. Em um estudo, níveis elevados de PCR foram encontrados em 56,3% dos pacientes com PG;¹⁵ em outro estudo, anemia foi observada em 45,6%.¹⁶ A presença de crescimento microbiano em culturas de lesões em 46,4% dos pacientes do presente estudo sugere que as lesões do PG são propensas a infecções secundárias.

Patergia foi identificada em 23% dos nossos pacientes, enquanto não havia informação sobre patergia em 18,4%. Semelhante ao presente estudo, no estudo de Binus et al., a patergia foi registrada em 31,1%;¹⁷ no estudo de Ashchyan et al., a taxa foi de 28,1%.¹³

O subtipo de PG mais comum nos pacientes do presente estudo foi o ulcerativo, responsável por 85% dos casos, seguido por PG bolhoso (4,2%) e pustuloso (3,8%). No estudo de Schosler et al.,¹⁵ a distribuição dos subtipos de PG foi 85,9% ulcerativo, 3,1% bolhoso, 6,3% periestomal, 3,1% vegetante e 1,6% pustuloso, o que foi semelhante ao presente estudo.

Os pacientes do presente estudo que receberam tratamento sistêmico foram geralmente tratados de acordo com um algoritmo terapêutico. Em geral, os corticosteroides sistêmicos foram o tratamento inicial para os pacientes do presente estudo. Ciclosporina, azatioprina, dapsona, mofetil micofenolato e colchicina foram utilizados como agentes poupadores de esteroides ou como agentes de tratamento adjuvantes. Ig IV e medicamentos biológicos foram utilizados como tratamentos de terceira linha.

Em muitos estudos, os esteroides sistêmicos são os mais comumente utilizados como tratamento de primeira linha^{15,17,18}, assim como no presente estudo. Entretanto, é necessário tratamento imunossupressor adicional para a maioria dos pacientes.¹⁸ Quando foram examinadas as principais características do grupo para o qual os esteroides sistêmicos por si só não foram suficientes e foi necessário tratamento imunossupressor adicional, observou-se que a frequência de envolvimento de múltiplas regiões, múltiplas lesões, presença de DII, doenças autoinflamatórias e patergia positiva eram maiores (todos $p < 0,05$) nesse grupo. Os resultados surpreendentes da análise de regressão multivariada que revelaram características dos pacientes que apresentaram boa resposta aos esteroides sistêmicos foram idade de início da doença ≥ 30 anos, patergia negativa, ausência de leucitose e cultura negativa de lesões. No presente estudo, resposta completa foi alcançada em 28,7% dos pacientes que usaram esteroides sistêmicos, com mediana de dose de 48 mg de equivalente de metilprednisolona e duração mediana de 60 dias. Em estudo multicêntrico, Herberger et al. avaliaram as respostas ao tratamento de 121 pacientes com PG.¹⁸ O tratamento inicial em 99% desses pacientes foi esteroides sistêmicos na dose média de 80 mg. O tratamento médio com esteroides sistêmicos durou $4,3 \pm 4,6$ meses. A resposta inicial aos esteroides sistêmicos foi obtida em 88%. Foi relatado que os pacientes que receberam tratamento para PG receberam em média dois tratamentos sistêmicos diferentes, e a importância dos regimes combinados de tratamento no PG foi enfatizada.¹⁸

Nos pacientes do presente estudo, outro agente de tratamento frequentemente utilizado foi a ciclosporina, administrada em média por 100 dias e na dose de 300 mg. A ciclosporina utilizada em 35,6% dos pacientes do presente estudo obteve taxa de resposta completa de 22,4%. Em ensaio clínico randomizado multicêntrico comparando esteroides sistêmicos e ciclosporina no tratamento de PG, um grupo recebeu 0,75 mg/kg/dia de prednisolona em monoterapia, enquanto outro grupo recebeu 4 mg/kg/dia de ciclosporina.¹⁹ No final da 6ª semana, não foi observada diferença entre os dois grupos em relação a taxa de cura, resposta ao tratamento, dor e duração da recorrência. No entanto, no 6º mês, não foi observada cura em aproximadamente metade dos pacientes em ambos os grupos.¹⁹

Azatioprina foi utilizada em 12,6% dos pacientes do presente estudo. Entre esses pacientes, 16,7% tiveram cura completa. A azatioprina pode ser usada como agente poupador de esteroides no PG refratário ou como alternativa aos tratamentos de primeira linha. Também pode ser boa opção no PG acompanhado de DII. A azatioprina geralmente surge como opção de tratamento bem tolerada e eficaz.²⁰ No presente estudo, o medicamento também foi geralmente utilizado em pacientes com DII.

Dapsona foi utilizada em 7,9% dos pacientes do presente estudo. Os dados referentes ao uso de dapsona no PG são baseados em relatos de casos e séries de casos. No estudo de Din et al., foram avaliadas as respostas ao tratamento de 27 pacientes que receberam terapia com dapsona para PG, com 16% dos pacientes apresentando resposta completa e 81% apresentando resposta parcial.²¹ No presente estudo, obteve-se boa resposta em 52,6% dos pacientes.

Colchicina foi utilizada em 7,1% dos pacientes do presente estudo. Poucos casos foram relatados quanto ao uso

de colchicina no PG. Kontochristopoulos et al. relataram rápida regressão em dois pacientes com PG refratário tratados com monoterapia com colchicina em baixas doses.²² Cura completa foi observada em 5,9% dos pacientes do presente estudo.

Nove de nossos pacientes foram tratados com metotrexato. Entre eles, 77,7% obtiveram resposta de cura abaixo de 50%. O metotrexato é um imunomodulador, e as informações sobre seu uso no PG baseiam-se em relatos de casos.²³

Mofetil micofenolato foi administrado em seis pacientes do presente estudo, com dose média de 1,5 g/dia. Entretanto, todos os pacientes tiveram resposta ao tratamento inferior a 50%. O mofetil micofenolato é considerado agente poupador de esteroides de segunda linha em pacientes com PG.²⁰

No presente estudo, dez pacientes receberam tratamento com Ig IV. Todos eles receberam um a três ciclos de tratamento na dose de 2 g/kg/4 semanas. Resposta ao tratamento $\geq 75\%$ foi alcançada em 30% desses pacientes. No estudo de Haag et al., os autores compilaram a eficácia do tratamento com Ig IV em casos refratários, identificando cura completa em 23 de 45 pacientes e resposta parcial ou não responsividade em 22 pacientes.²⁴

Agentes biológicos foram utilizados em 18,4% dos pacientes no presente estudo. Descrevendo as características fundamentais do grupo que necessita de transição dos tratamentos convencionais para a terapia com agentes biológicos, verifica-se que esses incluíam pacientes com início precoce da doença, pacientes jovens, masculinos, com doenças autoinflamatórias, com DII, pacientes apresentando HS e aqueles que apresentavam patergia positiva. A mediana do tempo de transição do tratamento convencional para o tratamento biológico nos pacientes do presente estudo foi de 24 meses. Infliximabe, o agente biológico mais utilizado, foi considerado para 15,1% desses pacientes. O infliximabe foi administrado aos pacientes na dose aprovada usada na psoríase. A mediana de duração do tratamento foi de 12 meses, e boa resposta foi obtida em 63,9% dos pacientes. Adalimumabe foi o segundo agente biológico mais utilizado nesses pacientes (7,9%), administrado em três doses diferentes: a dose aprovada utilizada na psoríase, 40 mg/semana e 80 mg/semana. A duração média do tratamento foi de 14 meses, e a taxa de pacientes que responderam com $\geq 75\%$ foi de 5,2%. Três pacientes usaram etanercepte. Os pacientes utilizaram a dose aprovada durante média de oito meses, mas a resposta ao tratamento não excedeu 50%. Infliximabe é o único agente anti-TNF cuja eficácia foi demonstrada no PG clássico por meio de um estudo randomizado duplo-cego controlado. No estudo randomizado controlado por placebo conduzido por Brooklyn et al., resposta parcial foi alcançada em 48% e resposta completa em 21% ao final de seis semanas.²⁵ Em um estudo de fase 3, aberto e multicêntrico, a eficácia e a segurança do adalimumabe no PG refratário foram investigadas e cura completa foi registrada em 54,5% após 26 semanas de tratamento.²⁶ Abdallah et al. realizaram uma revisão semissistemática sobre o uso de inibidores de TNF- α no PG. Nenhuma diferença foi encontrada entre infliximabe, adalimumabe e etanercepte em termos de taxas de resposta parcial e completa.²⁷ Em especial, infliximabe e adalimumabe, dois antagonistas do TNF- α parecem ser boa opção para casos resistentes ou para evitar os efei-

tos colaterais em longo prazo dos esteroides sistêmicos ou da ciclosporina.²⁷

No presente estudo, houve quatro pacientes em uso de ustequinumabe, com taxa de resposta de 25%-75%. Em uma revisão semissistemática, a taxa de resposta completa foi de 71% em pacientes tratados com ustequinumabe.²⁸

Os inibidores de IL-1 utilizados no tratamento do PG são anakinra e canaquinumabe. Três pacientes com doença autoinflamatória utilizaram anakinra no presente estudo. Apenas um desses pacientes obteve boa resposta. Um paciente utilizou canaquinumabe no presente estudo, o qual continuou o tratamento por 36 meses e respondeu ao tratamento com taxa de cura $\geq 75\%$. Na revisão semissistemática de Abdallah et al., resposta completa foi alcançada em 57% dos pacientes (IC 95% de 45%-68%).²⁸

Três pacientes utilizaram secuquinumabe no presente estudo. Enquanto dois pacientes responderam com taxa de cura de 25% a 50%, o outro paciente respondeu com taxa de cura $\geq 75\%$. Um paciente recebeu tratamento com risanzumabe, e obteve resposta de cura de 75% ou mais ao final de quatro meses de tratamento. Um paciente recebeu tratamento com ixequizumabe, interrompido ao final de seis meses porque não foi possível obter resposta adequada ao tratamento. Há relatos de casos indicando que secuquinumabe, risanzumabe e ixequizumabe são eficazes no PG resistente.²⁹⁻³¹ O presente estudo revelou dados convincentes sobre dois grupos específicos de pacientes. Naqueles com patergia positiva, havia maior taxa de história familiar de doença autoinflamatória, presença de envolvimento de múltiplas regiões, maior número total e duração total de hospitalizações e maior taxa de presença de doença autoinflamatória. O grupo com patergia positiva também diferiu significativamente do grupo com patergia negativa em relação ao tratamento e respostas ao tratamento. No grupo com patergia positiva, a taxa de resposta aos esteroides sistêmicos foi significativamente menor, a taxa de uso de imunossupressores sistêmicos adjuvantes foi alta e a taxa de uso de agentes biológicos foi alta. Outro grupo específico foi o PG de início precoce (idade de início < 30), no qual a história familiar de doença autoinflamatória, o envolvimento da cabeça e pescoço, a presença de DII e de doença autoinflamatória foram mais frequentes. Além disso, no PG de início precoce, a taxa de pacientes que responderam aos esteroides sistêmicos foi baixa, e as taxas de uso de tratamentos imunossupressores adjuvantes e biológicos foram significativamente altas. Acredita-se ser necessário considerar que pacientes com patergia positiva e PG de início precoce sejam mais resistentes ao tratamento, necessitando de tratamentos mais complexos. De fato, é crucial investigar a existência de doenças autoinflamatórias coexistentes no momento do diagnóstico em pacientes com patergia positiva e PG de início precoce.

Uma limitação do presente estudo é a ausência de critérios diagnósticos padrão para PG, o que torna incerto se o diagnóstico foi realizado com precisão em todos os casos. Além disso, acredita-se que alguns dados possam ter sido perdidos, pois o presente estudo abrange pacientes dos últimos dez anos. Em virtude da falta de qualquer escala para pontuar a gravidade da doença, as taxas de resposta foram baseadas na avaliação dos médicos nos prontuários dos pacientes.

Conclusões

O PG é doença crônica rara acompanhada de muitas comorbidades. Embora os esteroides sistêmicos tenham sido suficientes em cerca de metade dos pacientes avaliados no presente estudo, foram necessários tratamentos imunossupressores adicionais na outra metade. Presença de múltiplas lesões, envolvimento de múltiplas regiões, doença autoinflamatória e DII foram características comuns dos pacientes que necessitaram de tratamento adicional com imunossupressores e biológicos. Além disso, acredita-se que a presença de patergia positiva e PG de início precoce possam fornecer aos médicos informações sobre o curso e o prognóstico da doença, e a mudança para tratamentos avançados mais precocemente, nesses casos, pode ser benéfica. Acredita-se que os dados compilados no presente estudo multicêntrico, com abrangência de dez anos em 12 hospitais terciários na Turquia, contribuirão para o conhecimento sobre essa doença.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Funda Erduran: Concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação de dados; elaboração e redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Esra Adışen: Concepção e planejamento do estudo, obtenção de dados, supervisão, revisão crítica e edição do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Yıldız Hayran: Obtenção, análise e interpretação dos dados, aprovação da versão final do manuscrito.

Güneş Gür Aksoy: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Erkan Alpsoy: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Leyla Baykal Selçuk: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Sibel Doğan Günaydın: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Ayça Cordan Yazıcı: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Ayşe Öktem: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Malik Güngör: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Elif Afacan: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Deniz Devrim Kuşçu: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Leyla Elmas: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Kübra Aydoğan: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Dilek Bayramgürler: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Evren Odyakmaz Demirsoy: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Melih Akyol: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Rukiye Güner: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Hilal Kaya Erdoğan: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Ersoy Acer: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Tulin Ergun, Savaş Yaylı: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Ferhan Bulut: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Esra Saraç: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Akın Aktaş: Obtenção de dados, edição, aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Brocq L. Nouvelle contribution a l'etude du phagedenisme geometrique. *Ann Dermatol Syphil.* 1916;6:1-39.
2. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma (echtyma) gangrenosum. *Arch Dermatol.* 1930;22:655-80.
3. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica.* 1991;183:255-64.
4. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1008-17.
5. Monari P, Moro R, Motolese A, Misciali C, Baraldi C, Fanti PA, et al. Epidemiology of pyoderma gangrenosum: results from an Italian prospective multicentre study. *Int Wound J.* 2018;15:875-9.
6. Adışen E, Erduran F, Güner MA. Pyoderma gangrenosum: a report of 27 patients. *Int J Low Extrem Wounds.* 2016;15:148-54.
7. Alavi A, French LE, Davis MD, Brassard A, Kirsner RS. Pyoderma Gangrenosum: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:355-72.
8. Yamamoto T, Yamasaki K, Yamanaka K, Komine M, Kawakami T, Yamamoto O, et al. Clinical guidance of pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol.* 2023;50:e253-75.
9. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43:790-800.
10. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U, et al. Diagnostic criteria of ulcerative pyoderma gangrenosum: a delphi consensus of international experts. *JAMA Dermatol.* 2018;154:461-6.
11. Arnett JJ. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol.* 2000;55:469-80.
12. Mehta CM, Arnett JJ, Palmer CG, Nelson LJ. Established adulthood: a new conception of ages 30 to 45. *Am Psychol.* 2020;75:431-44.
13. Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, Noe MH, Tsiaras WG, Lockwood SJ, et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol.* 2018;154:409-13.
14. Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, mortality, and disease associations of pyoderma gangrenosum in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *J Invest Dermatol.* 2012;132:2166-70.
15. Schøsler L, Fogh K, Bech R. Pyoderma Gangrenosum: a retrospective study of clinical characteristics, comorbidities, response to treatment and mortality related to prednisone dose. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00431.
16. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff NP, Goerge T, et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:136.
17. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol.* 2011;165:1244-50.
18. Herberger K, Dissemond J, Hohaus K, Schaller J, Anastasiadou Z, Augustin M. Treatment of pyoderma gangrenosum: retrospective multicentre analysis of 121 patients. *Br J Dermatol.* 2016;175:1070-2.
19. Mason JM, Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, Mitchell E, Norrie J, et al. U.K. Dermatology Clinical Trials Network's STOP GAP team. Cyclosporin compared with prednisolone therapy for patients with pyoderma gangrenosum: cost-effectiveness analysis of the STOP GAP trial. *Br J Dermatol.* 2017;177:1527-36.
20. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma Gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:615-34.
21. Din RS, Tsiaras WG, Li DG, Mostaghimi A. Efficacy of systemic dapsone treatment for Pyoderma Gangrenosum: a retrospective review. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:1058-60.
22. Kontochristopoulos GJ, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Zakopoulou N. Treatment of Pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology.* 2004;209:233-6.
23. Teitel AD. Treatment of PG with methotrexate. *Cutis.* 1996;57:326-8.
24. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:723-6.
25. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut.* 2006;55:505-9.
26. Yamamoto T. An update on adalimumab for pyoderma gangrenosum. *Drugs Today (Barc).* 2021;57:535-42.
27. Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors: a semi-systematic review. *Int Wound J.* 2019;16:511-21.
28. Ben Abdallah H, Fogh K, Vestergaard C, Bech R. Pyoderma Gangrenosum and interleukin inhibitors: a semi-systematic review. *Dermatology.* 2022;238:785-92.
29. McPhie ML, Kirchhof MG. Pyoderma gangrenosum treated with secukinumab: a case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8, 2050313X20940430.
30. Burgdorf B, Schlott S, Ivanov IH, Dissemond J. Successful treatment of a refractory pyoderma gangrenosum with risankizumab. *Int Wound J.* 2020;17:1086-8.
31. Kao AS, King AD, Bardhi R, Daveluy S. Targeted therapy with ixekizumab in pyoderma gangrenosum: a case series and a literature overview. *JAAD Case Rep.* 2023;37:49-53.