



ARTIGO ORIGINAL

Desfechos da pulsoterapia com dexametasona-ciclofosfamida comparando grupos de pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo em estudo de coorte brasileiro ☆,☆☆



Ludmilla Figueiredo Fontenelle ^{ID a,b}, Roberto Bueno-Filho ^{ID a},
 Sebastián Vernal ^{ID a}, Renata Delfino ^{ID a}, Giovanna Stefanne Lópes Barbosa ^{ID b},
 Eduardo Antonio Donadi ^{ID c} e Ana Maria Roselino ^{ID a,*}

^a Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Medicina, Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, PI, Brasil

^c Departamento de Clínica Médica, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 13 de setembro de 2022; aceito em 10 de novembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Ciclofosfamida;
 Corticosteroides;
 Pênfigo;
 Pulsoterapia

Resumo

Fundamentos: Pulsos de dexametasona-ciclofosfamida (PDC) e de dexametasona (PD) têm sido utilizados com sucesso para tratar pênfigo, mas os relatos de PDC/PD comparando pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF) são escassos.

Objetivo: Comparar o desfecho de PDC/PD em uma coorte brasileira de pacientes com PV e PF de acordo com dados demográficos e clínicos.

Métodos: Estudo de coorte analítico retrospectivo, com revisão de prontuários de pacientes com PV e PF (para as fases I-IV dos ciclos DCP/DP, consultar Pasricha et al.¹⁶⁻¹⁸).

Resultados: Trinta e sete pacientes com PV e 41 com PF, que não responderam aos tratamentos usuais, foram incluídos similarmente na terapia com PDC ou PD. A duração da doença era maior entre os pacientes com PF antes da prescrição de PDC/PD ($p < 0,001$); PF exigiu maior número de pulsos mensais para atingir a remissão na fase I (mediana de 10 e seis pulsos, respectivamente; $p = 0,005$). Os resultados de PDC/PD foram semelhantes em ambos os grupos: remissão em 37,8% dos casos de PV e 34,1% de PF após completar o ciclo de PDC/PD com mediana de 13 meses (1-56 meses de seguimento); falha ocorreu em 13,5% do grupo PV e 14,6% do PF na fase I; recidiva em 13,5% do grupo PV e 12,2% do PF, e abandono em 27% do PV e 24,4% do PF nas fases II a IV. Efeitos colaterais leves foram documentados.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.11.005>

☆ Como citar este artigo: Fontenelle LF, Bueno-Filho R, Vernal S, Delfino R, Barbosa GSL, Donadi EA, et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy outcomes comparing pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus groups in a Brazilian cohort study. An Bras Dermatol. 2023;98:774-81.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: amfrosel@fmrp.usp.br (A.M. Roselino).

Limitações do estudo: A gravidade do PV e do PF não foi avaliada por índices de escore.

Conclusões: Pacientes com PV e PF apresentaram desfechos semelhantes após PDC/PD. PDC/PD deve ser iniciado mais precocemente em pacientes com PF em virtude da longa duração da doença, a fim de diminuir o número de pulsos e a duração da fase I para obter remissão.

© 2023 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

O pênfigo compreende um grupo de doenças bolhosas autoimunes caracterizados pela produção de autoanticorpos IgG contra desmogleínas.^{1,2} Tanto pênfigo vulgar (PV) quanto pênfigo foliáceo (PF) são formas clínicas prevalentes em algumas regiões brasileiras, cuja patogênese ainda não foi amplamente estudada.^{3–6} No Sudeste do Brasil, suscetibilidade de HLA/alelos protetores/haplótipos foi identificada, diferenciando PV de PF em termos de perfil genético de HLA.⁷

O principal resultado do tratamento do pênfigo é atingir a remissão clínica. O tratamento padrão do pênfigo consiste em corticosteroide oral, com/sem medicamentos imunossuppressores adjuvantes.^{1,8} Entretanto, várias morbidades associadas ao uso diário prolongado de corticosteroides foram relatadas.^{9,10}

O rituximabe foi introduzido para o tratamento do pênfigo em 2001.¹¹ Nos últimos anos, tem sido considerada a opção de primeira linha para o tratamento do pênfigo em países desenvolvidos.¹ Entretanto, no Brasil, rituximabe tem sido prescrito como opção excepcional, para casos que não respondem aos medicamentos mais comuns,^{12–14} o que nos incentivou a buscar tratamento alternativo a fim de diminuir os efeitos colaterais dos corticoides quando prescritos cronicamente.^{9,10}

Sabendo que as doenças autoimunes são controladas de maneira eficaz com esquemas de pulsoterapia,¹⁵ além do fato de trabalharmos em enfermarias para pacientes dermatológicos e reumatológicos em manejo clínico compartilhado, introduzimos a pulsoterapia com dexametasona-ciclofosfamida (PDC) ou dexametasona exclusivamente (PD) no tratamento do pênfigo, com base no primeiro relato de Pasricha et al. (1998).¹⁶

Tivemos por objetivo comparar os desfechos dos ciclos PDC/PD em uma coorte brasileira de pacientes com PV e PF de acordo com os dados demográficos e clínicos.

Materiais e métodos

Tipo de estudo

Este é um estudo analítico retrospectivo, com análise de prontuários na última década, realizado de acordo com o *checklist* STROBE.

População do estudo

Os pacientes foram atendidos no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil. Histopatologia, características de imunofluorescência direta e/ou indireta, além de sorologia anti-desmogleína 1 e 3 por ELISA com kits comerciais (MBL,

Nagoya, Japão) foram utilizados para confirmar o diagnóstico de pênfigo e ajudaram a alocar os pacientes nos grupos PV e PF. Os critérios de inclusão consistiram em diagnóstico confirmado de PV ou PF e prescrição de ciclo único de terapia PDC/PD (ver Pulsoterapia). Os critérios de exclusão foram gravidez, lactação e tratamento anterior com rituximabe. Os pacientes que tinham tratamentos anteriores foram transferidos para o regime de pulsoterapia devido à refratariedade e efeitos colaterais do uso crônico diário de prednisona oral, anti-inflamatórios e/ou imunossuppressores (tabela 1).

Pulsoterapia

Os esquemas de pulsoterapia seguiram as recomendações seguintes, compreendendo quatro fases.¹⁷ Quando são prescritas infusões de dexametasona (DXM) e ciclofosfamida (CYP) denomina-se terapia PDC, e o esquema envolvendo infusão exclusiva de DXM é denominado terapia PD. A terapia PDC compreende 100 mg de DXM dissolvidos em 500 mL de glicose a 5% e é administrada em infusão intravenosa e repetida em três dias consecutivos. No segundo dia, os pacientes também recebem infusão de CYP 500 mg. Os pacientes jovens e os que desejam ter filhos são tratados com a terapia PD, infusão de DXM 100 mg exclusivamente em três dias consecutivos.

A fase I compreende pulsos a cada 28 a 30 dias até que o paciente atinja a remissão. Se o paciente não atingir a remissão na Fase I, é considerada falha de tratamento. A fase II consiste em nove pulsos consecutivos a cada 28 a 30 dias, e CYP oral diária de 50 mg é mantida para consolidar a remissão. A Fase III compreende CYP oral diária de 50 mg exclusivamente por nove meses. A Fase IV consiste na remissão sem medicação, considerada como seguimento pós-tratamento.

Na terapia PDC, o esquema posológico de prednisona prescrito anteriormente foi mantido na fase I. Quando ocorre a remissão, a redução gradual da dose de prednisona é realizada na fase II. Na terapia PD, a dose de prednisona é administrada nas fases I-III.

Há um protocolo de exames clínicos e laboratoriais para eleger o paciente para receber pulsoterapia, incluindo exame dentário, e exames para excluir doenças oncológicas. Antes de cada pulso ser prescrito nas enfermarias, são realizados exames gerais clínicos e laboratoriais, principalmente hematológicos, função hepática e de urina.

A remissão consiste na resolução das lesões antigas sem aparecimento de novas lesões na fase I. Durante as fases II e III, os pacientes devem permanecer livres de novas lesões bolhosas. Se novas bolhas surgirem, a fase I deve ser reiniciada. Quando novas lesões surgem nas fases II-IV, é considerada falha de tratamento. Abandono foi considerado quando o paciente não retornou em três meses. O

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos de pacientes com pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF) em esquema de pulsoterapia PDC ou PD

	PV n = 37	PF n = 41	p-valor
Sexo, n (%)			0,819
Masculino	14 (37,8)	17 (41,5)	
Feminino	23 (62,2)	24 (58,5)	
Idade (anos) mediana (mín-máx)	42 (16-69)	21 (11-85)	< 0,001
Pacientes com idade < 18 anos, n (%)	2 (5,4)	10 (24,4)	0,028
Duração da doença antes da pulsoterapia (meses) mediana (mín-máx)	14 (2-92)	69 (2-528)	< 0,001
Pulsoterapia como primeiro tratamento, n (%)	5 (13,6)	Nenhum	0,055
PDC	4 (10,8)	Nenhum	
PD	1 (2,7)	Nenhum	
Tratamento anterior, n (%)^a	32 (86,5)	41 (100)	
Prednisona	31 (83,8)	40 (97,6)	
Dapsona	15 (40,5)	12 (29,3)	
Hidroxicloroquina	1 (2,7)	14 (34,1)	
Azatioprina	7 (18,9)	9 (22,0)	
Metotrexato	1 (2,7)	8 (19,5)	
Esquema de pulsoterapia, n (%)			0,235
PDC	27 (73,0)	24 (58,5)	
PD	10 (27,0)	17 (41,5)	

^a Pacientes foram tratados com mais de um medicamento.

seguimento consistiu em pelo menos 12 meses de consultas médicas semanais com pacientes que atingiram a fase IV.

Análise estatística

Dados discretos e contínuos foram expressos como contagem (porcentagem) e mediana (variação), respectivamente. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para variáveis contínuas, como apropriado. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher. A análise estatística foi realizada com o *software* Prism GraphPad 9 (La Jolla, CA, EUA). O nível de significância adotado foi $\alpha > 5\%$.

Ética

Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os pacientes menores de 18 anos tiveram seu termo de consentimento assinado pelos pais ou responsáveis legais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (n° 10-51729-2 e n° 8063-2015) de acordo com os padrões éticos da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial.

Resultados

O estudo incluiu 78 pacientes com pênfigo, 37 com PV e 41 com PF. Informações sobre sexo, idade, duração da doença e tratamentos prévios antes da prescrição da pulsoterapia e alocação nos esquemas PDC e PD estão descritas na [tabela 1](#). Ambos os grupos apresentaram diferenças estatísticas quanto à idade e duração da doença; os pacientes com PV eram mais idosos do que os com PF, e tempo de doença do PF foi maior que o do PV ($p < 0,001$ para ambos). A alocação de pacientes com PV e PF em esquemas de PDC ou PD foi semelhante ($p = 0,235$). Portanto, os resultados foram analisados abrangendo ambos os esquemas, denominada terapia PDC/PD.

Cinco pacientes com PV foram alocados no esquema de pulsoterapia como primeira opção em virtude da gravidade da doença. Os dados sobre os resultados da pulsoterapia nas fases I-IV para os grupos PV e PF estão expressos na [tabela 2](#).

Resultados da PDC/PD em 37 pacientes com PV

Dos 37 pacientes com PV, 25 (67,6%) atingiram remissão na fase I após mediana de seis (1–18) pulsos e prosseguiram para a fase II. A falha (13,5%) foi determinada após mediana de 13 (11–24) pulsos; esses pacientes foram alocados em outras modalidades terapêuticas, como rituximabe. Dois (5,4%) pacientes apresentaram intercorrências clínicas: um recebeu tratamento para tuberculose latente e o outro apresentou câncer renal. De fato, o diagnóstico do paciente que morreu de câncer renal foi revisado; ele apresentava pênfigo paraneoplásico. Vinte e um (84%) pacientes da fase II prosseguiram para a fase III. Na fase II, um (4%) paciente teve recorrência e outro (4%) apresentou ideação suicida como intercorrência clínica, atribuída aos corticoides. Na fase III, dois pacientes (9,5%) abandonaram o tratamento e um (4,8%) apresentou recorrência. Dos 17 pacientes na fase IV, 14 (82,4%) mantiveram a remissão sem terapia com seguimento médio de 12 (8 a 44) meses, e três pacientes (17,6%) tiveram recorrência em dois a três meses.

PDC foi prescrita como primeiro tratamento para quatro pacientes com PV, devido à gravidade da doença ([tabela 1](#)): dois pacientes apresentaram falha na fase I e rituximabe foi prescrito; um estava na fase I e outro na fase IV. PD foi prescrita como primeiro tratamento para um paciente com PV, que apresentou recorrência após dois meses na fase IV.

A [tabela 3](#) mostra uma comparação dos dados demográficos e clínicos de 14 pacientes com PV em remissão sem terapia e cinco pacientes que apresentaram falha na fase I. Os pacientes com PV mais jovens apresentaram maior frequência de falha ($p = 0,031$); o número de pulsos e a duração da fase I foram menores nos pacientes que apresentaram remissão ($p = 0,002$ para ambos).

Resultados da PDC/PD em 41 pacientes com PF

Dos 41 pacientes com PF, 23 (56,1%) entraram em remissão na fase I após mediana de 10 (2-33) pulsos e prosseguiram para a fase II. Falha foi observada em seis (14,6%) pacientes,

Tabela 2 Resultados da pulsoterapia de acordo com a fase dos esquemas PDC/PD nos grupos pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF)

	PV (n = 37)	PF (n = 41)	p-valor
	n (%)	n (%)	
<i>Fase I</i>	37 (100)	41 (100)	
Remissão, progrediu para fase II	25 (67,6)	23 (56,1)	0,355
Falha terapêutica	5 (13,5)	6 (14,6)	1,0
Abandono do tratamento	4 (10,8)	5 (12,2)	1,0
Intercorrências clínicas	2 (5,4)	4 (9,7)	0,678
Terapia continuada ^a	1 (2,7)	3 (7,3)	N.A.
Pulsos até remissão, mediana (mín-máx)	6 (1-18)	10 (2-33)	0,005
Meses até remissão, mediana (mín-máx)	5 (1-19)	11 (2-33)	0,002
Pulsos até falha terapêutica, mediana (mín-máx)	13 (11-24)	25 (16-34)	0,074
<i>Fase II</i>	25 (100)	23 (100)	
Manteve remissão, progrediu para fase III	21 (84,0)	19 (82,6)	1,0
Recorrência	1 (4,0)	Nenhum	1,0
Abandono do tratamento	1 (4,0)	Nenhum	1,0
Intercorrências clínicas	1 (4,0)	1 (4,4)	1,0
Terapia continuada ^a	1 (4,0)	3 (13,0)	N.A.
<i>Fase III</i>	21 (100)	19 (100)	
Manteve remissão, progrediu para fase IV	18 (85,7)	19 (100)	1,0
Abandono do tratamento	2 (9,5)	Nenhum	0,493
Intercorrências clínicas	Nenhum	Nenhum	1,0
Recorrência	1 (4,8)	1 (5,3)	1,0
Terapia continuada ^a	1 (4,8)	Nenhum	N.A.
<i>Fase IV</i>	17 (100)	18 (100)	
Remissão sem terapia	14 (82,4)	14 (77,8)	1,0
Recorrência	3 (17,6)	4 (22,2)	1,0
Tempo até recorrência (meses), mediana (mín-máx)	3 (2-3)	3 (1-47)	0,971
Duração do seguimento (meses), mediana (mín-máx)	12 (8-44)	26 (8-56)	0,07

^a Pacientes que ainda estavam nas Fases I, II ou III no momento da coleta de dados.
N.A., não aplicável.

Tabela 3 Remissão após a fase IV livre de terapia ou falha nos resultados da fase I da pulsoterapia nos grupos de pênfigo vulgar e pênfigo foliáceo. Comparação de dados demográficos, clínicos e número de pulsos e duração da fase I

	Pênfigo vulgar			Pênfigo foliáceo		
	Remissão livre de terapia n = 14	Falha na Fase I n = 5	p-valor	Remissão livre de terapia n = 14	Falha na Fase I n = 6	p-valor
<i>Sexo (n)</i>			0,631			0,161
<i>Masculino</i>	4	2		4	4	
<i>Feminino</i>	10	3		10	2	
Mediana (mín-máx)						
<i>Idade (anos)</i>	50,5 (18-61)	36 (16-48)	0,031	23 (11-45)	36 (13-61)	0,247
<i>Duração da doença antes da pulsoterapia (meses)</i>	14 (3-45)	11 (3-34)	0,374	81 (8-528)	114 (5-162)	0,999
<i>Número de pulsos na fase I</i>	6,5 (2-18)	13 (11-24)	0,002	10,5 (3-33)	25 (16-34)	0,004
<i>Duração da fase I (meses)</i>	5,5 (2-19)	19 (10-33)	0,002	12 (4-33)	29,5 (22-51)	0,003

após mediana de 25 (16-34) pulsos. Cinco (12,2%) pacientes abandonaram o tratamento e quatro (9,7%) apresentaram intercorrências clínicas (artrite séptica e infecções de pele) e foram removidos do estudo. Dezenove (82,6%) pacientes prosseguiram para a fase III, um (4,4%) paciente foi removido do estudo em virtude de tratamento odontológico e outro (5,3%) apresentou recorrência. Dos 18 pacientes na fase IV, 14 (77,8%) mantiveram a remissão sem terapia com

mediana de 26 (8-56) meses. Ainda, a recorrência ocorreu em quatro pacientes (22,2%), após mediana de três (1-47) meses.

Os dados clínicos comparando 14 pacientes com PF que obtiveram remissão livre de terapia e seis pacientes que apresentaram falha na fase I são apresentados na [tabela 3](#). As variáveis cujos resultados diferiram estatisticamente foram: o número de pulsos e a duração da fase I, que foram

menores em pacientes que apresentaram remissão ($p = 0,004$ e $p = 0,003$, respectivamente).

Comparação dos resultados de PDC/PD em pacientes com PV e PF que alcançaram remissão sem terapia (tabela 4)

Os resultados da PDC/PD foram semelhantes em ambos os grupos. Em resumo, 14 (37,8%) de 37 pacientes com PV e 14 (34,1%) de 41 pacientes com PF entraram em remissão, considerados livres de doença na Fase IV ($p = 0,815$). Falha ocorreu em cinco (13,5%) de 37 casos de PV e em seis (14,6%) de 41 casos de PF na fase I ($p = 1,0$). Recorrência nas fases II a IV ocorreu em cinco (13,5%) de 37 pacientes com PV e em cinco (12,2%) de 41 pacientes com PF ($p = 1,0$). Pacientes mais jovens com PV apresentaram maior frequência de falha. Os pacientes com PF eram mais jovens, apresentavam maior duração da doença e necessitavam de maior número de pulsos para atingir a remissão na fase I.

Ciclos não completados da pulsoterapia

Em geral, a pulsoterapia foi bem tolerada, mas efeitos colaterais menores (infecção cutânea e urinária, náuseas e vômitos, cefaleia e hematúria) ocorreram em três (8,1%) de 37 pacientes com PV e em cinco (12,2%) de 41 com PF ($p = 0,715$). Foi registrado um caso de adenocarcinoma prostático, diagnosticado sete meses após a suspensão da pulsoterapia. Nenhum paciente morreu em decorrência do tratamento. Abandono ocorreu em sete (18,9%) de 37 pacientes com PV e em cinco (12,2%) de 41 pacientes com PF ($p = 0,534$). No total, abandono do tratamento foi observado em 10 (27%) de 37 pacientes com PV e em 10 (24,4%) de 41 pacientes com PF ($p = 0,802$).

Discussão

Nas últimas décadas, a pulsoterapia tornou-se opção segura para o tratamento do pênfigo, pois evita os efeitos colaterais em longo prazo do tratamento oral diário com corticosteroides e/ou medicamentos imunossupressores.^{9,10,16-21} As principais modalidades relatadas de pulsoterapia compreendem PDC e pulso de dexametasona com azatioprina oral, resultando em controle semelhante da doença, mas maior frequência de recorrência no regime com azatioprina.²² No Brasil, um único relato sobre pulsoterapia para pênfigo foi encontrado na literatura.²³

PDC foi prescrita para mais de 300 pacientes com pênfigo na Índia, dos quais 190 (84%) dos 227 pacientes que completaram o tratamento estavam livres da doença (25,3% com seguimento de mais de cinco anos).¹⁸ A comparação do uso de adjuvantes com efeito poupador de esteroides demonstrou que PDC e ciclosporina são os melhores medicamentos em termos de taxas de recorrência.¹⁹

No presente estudo, foram comparados os resultados de PDC/PD nas duas principais formas clínicas de pênfigo em uma região brasileira com prevalência de PV e PF.³ Considerando a amostra total dos grupos PV e PF, que completaram um ciclo de PDC/PD, as frequências de remissão foram semelhantes para ambos (14 [37,8%] de 37 casos de PV e 14 [34,1%] de 41 casos de PF). Se forem considerados os pacientes que prosseguiram para a fase IV, 14 (82,4%) dos 17

pacientes com PV e 14 (77,8%) dos 18 com PF apresentaram remissão com mediana de seguimento de 12 meses e 26 meses, respectivamente.

A duração da fase I determina a duração da pulsoterapia completa. Os fatores que influenciam a fase I são importantes para estabelecer o prognóstico da resposta à PDC/PD. Na fase I, 25 (67,7%) de 37 pacientes com PV e 23 (56,1%) dos pacientes com PF atingiram frequências de remissão semelhantes. É digno de nota que, embora o PF seja considerado como tendo melhor prognóstico que o PV, o grupo PF demorou mais para atingir a remissão quando comparado ao PV, com mediana de 10 e seis pulsos ($p = 0,005$) e 11 e cinco meses, respectivamente ($p = 0,002$). Roga, Augustine (2018) descreveram 10 meses para PV e oito meses para PF, mas o grupo com PF necessitou mais ciclos do que o grupo com PV para alcançar o controle.²² Mundakkat, Sridharan (2018) associaram a duração mais longa da fase de indução (fase I) com a gravidade do escore oral e cutâneo e com a duração da doença.²⁴ É importante ressaltar que a terapia PDC/PD, com exceção de cinco casos de PV, foi prescrita para pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento anterior.

De fato, o tempo da doença antes da prescrição da pulsoterapia foi maior no grupo PF do que no PV (mediana = 69 meses e 14 meses, respectivamente; $p < 0,001$). O comportamento epidemiológico e clínico do PF poderia explicar esse achado - o PF geralmente começa em idade precoce, cursa com baixa gravidade, permitindo um longo período sem o uso de qualquer agente terapêutico agressivo.³ Esses fatos podem justificar o grande número de pulsos para atingir a remissão no grupo PF visto na fase I. Embora a gravidade do PV seja maior do que o PF, os pacientes com PV iniciaram a pulsoterapia mais precocemente após um período mais curto de doença em comparação com o PF, o que poderia justificar a resposta mais rápida e o menor número de pulsos necessários para atingir a remissão na Fase I.^{22,24}

As frequências de falha na fase I foram semelhantes nos grupos PV e PF (13,5% e 14,6%, respectivamente; tabela 2). O número de pulsos considerados para falha foi maior para o grupo PF, comparado ao PV (mediana = 25 e 13, respectivamente). Nas fases II e III, poucos pacientes apresentaram recorrência (dois pacientes com PV e um com PF). Na fase IV, quando os pacientes não utilizam nenhum corticoide ou agente imunossupressor, houve recorrência em três (17,6%) dos 17 pacientes com PV e em quatro (22,2%) dos 18 pacientes com PF. Ao buscar fatores que pudessem influenciar os resultados da remissão livre de terapia na fase IV e falha na fase I (tabela 3), o número de pulsos na fase I foi maior no subgrupo de falha tanto em PV quanto em PF. Em termos de idade, os pacientes com PV mais jovens apresentaram maior frequência de falha em comparação com a remissão livre de terapia (mediana de 36 anos e 50,5 anos, respectivamente). Tratamento incompleto ou irregular e/ou pulsoterapia com medicação única podem levar à recorrência ou falha terapêutica. Para Pasricha et al., o sucesso da pulsoterapia depende de protocolo e seguimento rigorosos do paciente.¹⁸ Os pacientes mais jovens com PV foram tratados com o esquema PD, o que poderia justificar a maior frequência de falha terapêutica.

Os pacientes com PV e PF não diferiram quanto ao abandono do tratamento ou intercorrências clínicas. O abandono ocorreu em sete (18,9%) dos 37 pacientes com PV e em

Tabela 4 Comparação de dados demográficos, clínicos e número de pulsos e duração da fase I entre os grupos de pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF) que atingiram remissão livres de terapia

	PV n = 14	PF n = 14	p-valor
<i>Sexo (n)</i>			1,00
Masculino	4	4	
Feminino	10	10	
<i>Mediana (mín-máx)</i>			
Idade (anos)	50,5 (18-61)	23 (11-45)	< 0,001
Duração da doença antes da pulsoterapia (meses)	14 (3-45)	81 (8-528)	0,006
Número de pulsos na fase I	6,5 (2-18)	10,5 (3-33)	0,026
Duração da fase I (meses)	5,5 (2-19)	12 (4-33)	0,015
Duração do seguimento na fase IV (meses)	12 (8-44)	26 (8-56)	0,070

cinco (12,2%) dos 41 pacientes com PF. Intercorrências clínicas foram observadas em três (8,1%) de 37 pacientes com PV e em cinco (12,2%) de 41 pacientes com PF. Considerando o abandono do tratamento, 27% do grupo com PV e 24,4% do grupo com PF não finalizaram o tratamento. Mahajan et al. (2022) relataram taxa de abandono de 41,5% em pacientes com pênfigo tratados com PDC.²¹ Foi possível identificar não apenas a dificuldade de transporte de outras cidades até o centro de referência e problemas pessoais e familiares como os principais motivos do abandono, mas também o abandono sem justificativa registrada em prontuário médico. Manter a adesão dos pacientes à pulsoterapia é certamente um desafio para os médicos que trabalham com esse esquema terapêutico. Antecedendo as consultas clínicas, agendamos reuniões com os pacientes para explicar a modalidade terapêutica, o que poderia justificar a melhor adesão ao tratamento.²⁵

Por fim, a pulsoterapia não é isenta de efeitos colaterais, sendo astenia, fadiga, mialgia, artralgia, rubor, palpitações, insônia, cefaleia, anorexia e náuseas e vômitos os mais comumente descritos (ver Ref. 26 para revisar as modalidades de pulsoterapia).^{21,26} A maioria dos pacientes do presente estudo tolerou bem a pulsoterapia e apresentou efeitos colaterais menores. Não obstante, houve um caso de adenocarcinoma prostático, diagnosticado sete meses após a suspensão da pulsoterapia. Esse paciente de 60 anos fazia uso de CYP havia 4,5 anos, com dose cumulativa de 20 g. Efeitos colaterais graves relatados para esse medicamento, como doenças linfoproliferativas, cistite hemorrágica e câncer de bexiga, podem ocorrer após 30-100 g de dose cumulativa de CYP.²⁷ Além disso, não há relatos até o momento relacionando CYP e câncer de próstata. Portanto, não é possível atribuir diretamente este caso de câncer de próstata ao uso da terapia PDC. De qualquer modo, os médicos devem monitorar o surgimento desse tipo de evento. Embora mortes durante a pulsoterapia tenham sido descritas, nenhuma morte foi registrada no presente estudo.²⁶

Antes da era dos corticosteroides, a letalidade do pênfigo chegava a 70%. Após a introdução de corticosteroides e terapia adjuvante, essa letalidade caiu para menos de 10%.²⁸ Desde sua introdução em 1982 por Pasricha et al., a terapia PDC vem revolucionando o tratamento do pênfigo. Essa modalidade proporciona não apenas o controle, mas também a remissão do pênfigo, com menos efeitos colaterais graves associados.^{16,19,21,24,29}

Nos países em desenvolvimento, sem o rituximabe como agente poupador de primeira linha para o tratamento do pênfigo, a PDC/PD deve ser considerada uma modalidade segura para tratamento do pênfigo.³⁰ Como o presente estudo mostrou uma associação de maior falha terapêutica com a duração da doença antes da pulsoterapia, recomenda-se o início imediato da pulsoterapia no PV leve a grave e no PF.

Os resultados do presente estudo possibilitam melhor compreensão sobre a pulsoterapia e podem ser úteis para novos estudos visando esclarecer a associação do perfil genético de pacientes com pênfigo com o tratamento PDC/PD.

Conclusões

Os grupos PV e PF apresentaram frequências semelhantes de desfecho da PDC/PD: remissão, falha terapêutica, recorrência e abandono do tratamento. Em comparação com o grupo PV, os pacientes com PF necessitaram de maior número de pulsos para atingir a remissão durante a fase I, o que pode estar relacionado à maior duração da doença antes da prescrição da pulsoterapia.

Suporte financeiro

Este estudo foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; #2010-51729-2) e Fundação de Apoio ao Ensino, Assistência e Pesquisa (FAEPA).

Contribuição dos autores

Ludmilla Figueiredo Vale Fontenelle: Obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Roberto Bueno-Filho: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Sebastião Vernal: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Renata Delfino: Obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Giovanna Stefanne Lópes Barbosa: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Eduardo Antonio Donadi: Análise e interpretação dos dados; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Maria Roselino: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao corpo clínico do ambulatório de dermatoses autoimunes do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil.

Referências

- Lim YL, Bohelay G, Hanakawa S, Musette P, Janela B. Autoimmune pemphigus: latest advances and emerging therapies. *Front Mol Biosci.* 2022;8:808536.
- Konecny I, Yilmaz V, Lazaridis K, Tzartos J, Lenz TL, Tzartos S, et al. Common denominators in the immunobiology of IgG4 autoimmune diseases: what do glomerulonephritis, pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune encephalitis have in common? *Front Immunol.* 2021;11:605214.
- Celere BS, Vernal S, La Serra L, Franco Brochado MJ, Moschini LE, et al. Spatial distribution of pemphigus occurrence over five decades in Southeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97:1737–45.
- Machado ARDSR, La Serra L, Turatti A, Machado AM, Roselino AM. Herpes simplex virus 1 and cytomegalovirus are associated with pemphigus vulgaris but not with pemphigus foliaceus disease. *Exp Dermatol.* 2017;26:966–8.
- La Serra L, Salathiel AM, Trevilato TMB, Alves RIS, Segura-Muñoz SI, Souza VCO, et al. Trace element profile in pemphigus foliaceus and in pemphigus vulgaris patients from Southeastern Brazil. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;51:31–5.
- Vernal S, De Paula NA, Bollela VR, Lerner EA, Roselino AM. Pemphigus foliaceus and sand fly bites: assessing the humoral immune response to the salivary proteins maxadilan and LJM11. *Br J Dermatol.* 2020;183:958–60.
- Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NH, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *J Autoimmun.* 2016;72:19–24.
- Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94:20–32.
- Ambiel MV, Roselino AM. Prevalence of Metabolic Syndrome and its components in a Brazilian sample of pemphigus patients. *An Bras Dermatol.* 2014;89:752–6.
- Rokni AM, Ayasse M, Ahmed A, Guggina L, Kantor RW, Silverberg JI. Association of autoimmune blistering disease, and specifically, pemphigus vulgaris, with cardiovascular disease and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2023;315:207–13.
- Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:269–72.
- Biot Sdel R, Franco JP, Lima RB, Pereira HN, Marques LP, Martins CJ. Refractory pemphigus vulgaris treated with rituximab and mycophenolate mofetil. *An Bras Dermatol.* 2014;89:980–4.
- Bomm L, Fracaroli TS, Sodré JL, Bressan A, Gripp AC. Off-label use of rituximab in dermatology: pemphigus treatment. *An Bras Dermatol.* 2013;88:676–8.
- Corral IS, Freitas TH, Aquino RT, Koller DA, Magliari ME, Muller H. Severe multi-resistant pemphigus vulgaris: prolonged remission with a single cycle of rituximab. *An Bras Dermatol.* 2013;88:639–42.
- De Vita S, Neri R, Bombardieri S. Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: an update. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9:179–93.
- Pasricha JS, Thanzama J, Khan UK. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol.* 1988;119:73–7.
- Pasricha JS. Pulse therapy as a cure for autoimmune diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003;69:323–8.
- Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol.* 1995;34:875–82.
- Lee MS, Yeh YC, Tu YK, Chan TC. Network meta-analysis-based comparison of first-line steroid-sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:176–86.
- Fox LP, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin.* 2000;18:459–73.
- Mahajan VK, Mehta KS, Sharma J, Kumar P, Chauhan PS, Singh R, et al. The demographic attributes, clinical features, and optimal management of 143 patients with pemphigus: a retrospective observational study from a tertiary care center of India. *Indian Dermatol Online J.* 2022 Mar 3;13:207–15.
- Roga G, Augustine M. A review of pulse therapy in 74 patients with pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84:331–3.
- Fernandes NC, Menezes M. Pulse therapy in pemphigus: report of 11 cases. *An Bras Dermatol.* 2013;88:672–5.
- Mundakkat V, Sridharan R. Factors affecting the duration of phase 1 of dexamethasone-immunosuppressant pulse therapy for pemphigus group of disorders: a 10-year retrospective study in a tertiary care center. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:405–8.
- Matias AB, Roselino AMF. Pemphigus: a disease stamped in the skin. *Our Dermatol Online.* 2013;4:601–5.
- Mustafi S, Sinha R, Hore S, Sen S, Maity S, Ghosh P. Pulse therapy: opening new vistas in treatment of pemphigus. *J Family Med Prim Care.* 2019;8:793–8.
- Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62:9–21.
- Nayak CS, Ray S, Thombre A, Jain M. Factors affecting the duration of phase I of dexamethasone - cyclophosphamide pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:296–9.
- Kanwar AJ, De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:439–49.
- Das S, Agarwal K, Singh S, Halder D, Sinha S, De A. A comparative study to evaluate the efficacy and cost of rituximab versus dexamethasone cyclophosphamide pulse in patients of pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol.* 2021;66:223.