

Uso de rituximabe em dose baixa no tratamento do pênfigo[☆]



Prezado Editor,

O pênfigo é uma doença imunobolhosa rara, crônica e recidivante mediada por anticorpos antidesmogleína, que está associado à morbidade e mortalidade significantes.¹ O tratamento de primeira linha atualmente recomendado inclui altas doses de corticosteroides sistêmicos combinados com medicamento poupador de corticosteroides, geralmente azatioprina ou micofenolato mofetil, mas também metotrexato, cloroquina ou sulfona.¹ Como a imunossupressão em longo prazo é necessária para o controle adequado da doença, essa terapia está associada a efeitos adversos e complicações graves.^{1,2}

O rituximabe (RTX) é anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 que induz a depleção de linfócitos B *in vivo*.¹ Esse medicamento é liberado pela Agência Reguladora Brasileira para uso em linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica, poliangiite granulomatosa e poliangiite microscópica. No entanto, ele tem sido utilizado no tratamento de pênfigo refratário, embora a experiência de seu uso como medicamento poupador de corticosteroide de primeira linha seja limitada.²

Estudos recentes relataram que o RTX é eficaz no pênfigo vulgar (PV) e no pênfigo foliáceo (PF) refratário como protocolo de baixa dose. Um único ciclo de duas infusões de 500 mg de RTX com intervalo de duas semanas levou à remissão completa da doença na maioria dos casos.^{3,4} Isso representa menos da metade da dose utilizada para doenças reumatológicas e também menor custo da terapia.⁴ Os pacientes que recidivaram foram tratados com ciclos adicionais de RTX em baixas doses, resultando no controle subsequente da doença.^{3,4}

Apresentamos cinco pacientes com pênfigo: três com PV e dois com PF. Todos foram tratados inicialmente com terapia de primeira linha, mas por apresentarem quadro refratário ou evolução agressiva, foram submetidos ao protocolo com RTX associado ou não à terapia adjuvante. As características dos pacientes, comorbidades e terapia anterior estão des-

critas na [tabela 1](#). Esse regime de baixa dose consistiu em quatro infusões de RTX 500 mg, administradas mensalmente. No entanto, o Paciente 2 interrompeu o ciclo após a segunda dose por questões burocráticas e, como a remissão não foi alcançada, foi proposto novo ciclo no ano seguinte. A remissão da doença significa redução acentuada da gravidade de seus sinais e sintomas, ou seu desaparecimento temporário. O Paciente 5 desenvolveu infecção pulmonar após a segunda dose, interrompendo o tratamento. Todos os pacientes estão em seguimento até o momento. O tempo desde a primeira infusão, intervalo de remissão, recidiva e efeitos adversos estão detalhados na [tabela 2](#).

Como pode ser observado nessas tabelas, os pacientes alcançaram remissão da doença muito rapidamente após o término do ciclo de RTX. Apenas um paciente apresentou efeito adverso – infecção pulmonar de pequeno grau, que foi tratada. Também foi possível observar a baixa incidência de recorrência e o tempo prolongado de remissão. O Paciente 2, que inicialmente recebeu apenas duas doses de RTX, entrou em remissão quatro semanas após a primeira infusão e permaneceu sem novas lesões por cinco meses. Quatorze meses após a primeira dose, esse paciente recebeu outro ciclo de RTX, após o qual obteve remissão que durou 42 meses. Atualmente apresenta poucas lesões, tratadas apenas com medicamentos tópicos. O Paciente 1 apresentou recidiva discreta da doença após 38 meses, e foi tratado apenas com corticoide tópico.

Como o pênfigo é uma doença rara e o RTX é uma terapia cara, existem poucas séries de casos que demonstrem eficácia e poucos efeitos adversos, e ainda não há evidências sobre a dose ideal e os protocolos de manutenção. Dois estudos sobre RTX em dose baixa no pênfigo utilizaram duas infusões de 500 mg com duas semanas de intervalo. O primeiro relatou 15 pacientes com seis recidivas, e o segundo acompanhou nove pacientes com três recidivas que necessitaram de retratamento.^{3,4} Em um estudo recente, oito pacientes receberam duas infusões de 200 mg de RTX com 14 dias de intervalo, o que pode ser considerado dose ultrabaixa de RTX.⁵

Contudo, algumas observações sugerem que a introdução precoce do RTX é ainda mais benéfica. Um estudo multicêntrico prospectivo com 90 pacientes demonstrou que o RTX associado a baixas doses de corticosteroides

Tabela 1 Características dos pacientes

Paciente	Gênero	Idade	Comorbidade	Diagnóstico	Tempo de evolução (meses)	Terapia anterior
1	Masculino	63	Dislipidemia	PV	84	CS, AZA
2	Feminino	64	Hipertensão, diabetes, dislipidemia, hipotireoidismo	PF	29	CS, CQ, AZA
3	Feminino	25	-	PF	37	CS, DDS, AZA
4	Masculino	46	-	PV	12	CS, MMF, AZA
5	Masculino	49	Tuberculose pulmonar anterior	PV	3	CS, AZA

PV, pênfigo vulgar; PF, pênfigo foliáceo; CS, corticosteroides sistêmicos; AZA, azatioprina; CQ, cloroquina; DDS, diamino-difenil-sulfona; MMF, micofenolato mofetil.

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.019>

☆ Como citar este artigo: Durães SM, Santos NR, Batzner CN, Cerqueira FG. Use of low-dose rituximab to treat pemphigus. An Bras Dermatol. 2024;99:791-2.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

Tabela 2 Desfechos do tratamento com Rituximabe em doses baixas.

Paciente	Data da 1ª infusão	Final do protocolo	Alcance da remissão (doses/semanas)	Doses recebidas/semanas no protocolo	Tempo livre de doença (meses)	Recorrência (meses)	Efeitos adversos	Medicamentos mantidos
1	Dezembro/2012	Agosto/2013	4/4	2/36	117	38	-	Corticosteroides tópicos
2	Maio/2014	Agosto/2014	3/66	3/17	99	42	-	Corticosteroides tópicos
3	Janeiro/2017	Abril/2017	4/4	4/15	69	-	-	-
4	Novembro/2017	Fevereiro/2018	4/5	4/16	58	-	-	-
5	Fevereiro/2018	Fevereiro/2018	2/8	2/5	57	-	Pneumonia	-

como tratamento de primeira linha no pênfigo foi eficaz em alcançar a remissão de maneira mais rápida e duradoura do que em pacientes que iniciaram o tratamento apenas com medicação padrão.² No entanto, esses resultados não puderam ser observados na presente série de casos, tanto pelo pequeno tamanho da amostra quanto porque o protocolo não pôde ser seguido em todos os cinco pacientes. Na pequena presente série de casos, o RTX utilizado como terapia em baixas doses para pênfigo, associado ou não a corticosteroides sistêmicos e outros agentes imunossupressores, garantiu remissão rápida e duradoura, poupando os pacientes dos riscos potenciais de efeitos adversos do tratamento de primeira linha. Mais estudos são necessários para determinar a melhor dose, a associação com terapia adjuvante, os riscos e custos desse tratamento, que já se mostrou vantajoso para pacientes com pênfigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Sandra M. B. Durães: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em condução propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Nathália R. Santos: Concepção e planejamento do estudo; análise dos dados; elaboração e redação do manuscrito; interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Clarissa N. Batzner: Concepção e planejamento do estudo; análise dos dados; elaboração e redação do manuscrito; interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.





Fernando G. M. Cerqueira: Concepção e planejamento do estudo; análise dos dados; elaboração e redação do manuscrito; interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa e revisão da literatura.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Frampton JE. Rituximab: a review in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:149–56.
2. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet.* 2017;389:2031–40.
3. Zhang J, Huang X, Zhang Z, Zhao P, Chen W, Liang Y, et al. Clinical observation of different doses of rituximab for the treatment of severe pemphigus: a single-center prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:500–2.
4. Singh N, Handa S, Mahajan R, Sachdeva N, De D. Comparison of the efficacy and cost-effectiveness of an immunologically targeted low-dose rituximab protocol with the conventional rheumatoid arthritis protocol in severe pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:1508–16.
5. Simpson K, Low ZM, Yap T, Kern JS, Scardamaglia L. Ultralow-dose rituximab in pemphigus: a single-centre experience. *Br J Dermatol.* 2022;186:581–3.

Sandra M.B. Durães ^a, Nathália R. Santos ^b,
Clarissa N. Batzner ^{a,*}
e Fernando G.M. Cerqueira ^b

^a Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

^b Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: clarissa.nbatzner@gmail.com (C.N. Batzner).

Recebido em 12 de junho de 2023; aceito em 27 de julho de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.06.005>

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/>).