



Abordagens terapêuticas no pênfigo vulgar: revisão da eficácia e segurança em pacientes adultos

Therapeutic approaches in pemphigus vulgaris: review of efficacy and safety in adult patients

Enfoques terapéuticos em el pénfigo vulgar: revisión de la eficacia y seguridad em pacientes adultos

Victor Nando de Souza Mesquita¹, Vitória Gandur Pigari¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar, com base em evidências atualizadas, a eficácia, segurança e estratégias terapêuticas emergentes no tratamento do pênfigo vulgar em adultos. **Métodos:** Revisão integrativa conduzida segundo a estratégia PVO, incluindo pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pênfigo vulgar. Foram selecionados estudos primários de acesso aberto na base PubMed Central, publicados entre 2020 e 2025, que abordaram intervenções terapêuticas e os desfechos clínicos de interesse. Após a triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, 18 estudos foram incluídos. **Resultados:** Os estudos analisados envolveram 1.433 pacientes, com predominância de investigações sobre o uso de rituximabe e seus biossimilares, além de abordagens adjuvantes como metformina, L-carnitina e DFPP. As taxas de remissão clínica completa variaram entre 40% e 79%, e os eventos adversos mais comuns foram leves. A introdução precoce de agentes biológicos, estratégias de manutenção e individualização do tratamento demonstraram impacto positivo na redução das recaídas e no controle da doença. **Considerações finais:** O rituximabe destaca-se como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento do pênfigo vulgar moderado a grave, com evidências promissoras sobre terapias adjuvantes. Persistem desafios relacionados à resposta vacinal, flares paradoxais e ausência de biomarcadores prognósticos.

Palavras-chave: Pênfigo vulgar, Rituximabe, Terapia biológica, Eficácia clínica, Imunossupressão.

ABSTRACT

Objective: To assess, based on updated evidence, the efficacy, safety, and emerging therapeutic strategies for the treatment of pemphigus vulgaris in adults. **Methods:** Integrative review based on the PVO strategy, including adult patients diagnosed with pemphigus vulgaris. Primary open-access studies were selected from PubMed Central, published between 2020 and 2025, addressing therapeutic interventions and clinical outcomes. After screening and eligibility, 18 studies were included. **Results:** The analyzed studies included 1,433 patients, mostly evaluating rituximab and its biosimilars, along with adjuvant therapies such as metformin, L-carnitine, and DFPP. Complete clinical remission rates ranged from 40% to 79%, and most adverse events were mild. Early use of biologics, maintenance regimens, and personalized approaches showed positive effects in relapse prevention and disease control. **Final considerations:** Rituximab stands out as an effective and safe therapeutic option for moderate to severe pemphigus vulgaris, with growing evidence supporting the use of adjuvant strategies. However, challenges remain regarding vaccine responsiveness, paradoxical flares, and the lack of prognostic biomarkers.

Keywords: Pemphigus vulgaris, Rituximab, Biological therapy, Clinical efficacy, Immunosuppression.

¹ Universidade Estadual de Roraima (UERR), Boa Vista - RR.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar, con base en evidencia actualizada, la eficacia, seguridad y estrategias terapéuticas emergentes en el tratamiento del pénfigo vulgar en adultos. **Métodos:** Revisión integrativa basada en la estrategia PVO, incluyendo pacientes adultos con diagnóstico confirmado de pénfigo vulgar. Se seleccionaron estudios primarios de acceso abierto en PubMed Central, publicados entre 2020 y 2025, que abordaron intervenciones terapéuticas y desenlaces clínicos. Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, se incluyeron 18 estudios. **Resultados:** Los estudios analizados incluyeron 1.433 pacientes, con predominio del uso de rituximab y sus biosimilares, así como de terapias adyuvantes como metformina, L-carnitina y DFPP. Las tasas de remisión clínica completa oscilaron entre 40% y 79%, con eventos adversos predominantemente leves. El uso temprano de agentes biológicos, las estrategias de mantenimiento y los enfoques individualizados mostraron impacto positivo en el control de recaídas y actividad de la enfermedad. **Consideraciones finales:** El rituximab se consolida como una opción terapéutica eficaz y segura para el pénfigo vulgar moderado a grave, con evidencias crecientes sobre terapias complementarias. Persisten desafíos en cuanto a respuesta vacunal, brotes paradójicos y ausencia de biomarcadores pronósticos.

Palabras clave: Pénfigo vulgar, Rituximab, Terapia biológica, Eficacia clínica, Inmunosupresión.

INTRODUÇÃO

O pénfigo vulgar (PV) é uma doença autoimune rara e potencialmente grave caracterizada pela formação de bolhas intraepiteliais resultantes da perda de adesão entre os queratinócitos, fenômeno denominado acantólise, decorrentes de autoanticorpos dirigidos contra as desmogleínas 3 e 1, componentes essenciais dos desmossomas epidérmicos.

Essa desregulação imunológica decorre da produção de autoanticorpos do tipo imunoglobulina G (IgG) dirigidos principalmente contra as desmogleínas 3 e 1 (Dsg3 e Dsg1), glicoproteínas desmossômicas fundamentais para a coesão celular na epiderme e nas mucosas (DIDONA D, et al., 2023; ABRAMOVA TV, et al., 2020). A ligação desses autoanticorpos ao domínio extracelular das desmogleínas ativa cascatas inflamatórias e proteolíticas, culminando em bolhas dolorosas, erosões cutâneas e envolvimento mucoso progressivo (FORTUNA G, et al., 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a incidência global do PV varia entre 0,5 a 32 casos por milhão de habitantes ao ano, com distribuição heterogênea conforme etnia e região geográfica. A faixa etária predominante de início situa-se entre os 40 e 60 anos, com discreto predomínio no sexo feminino (WANG X, et al., 2024; MIYACHI H, et al., 2023). Estudos longitudinais realizados em populações asiáticas demonstram mortalidade de até 39% em cinco anos, principalmente associada a infecções e complicações relacionadas ao uso prolongado de corticosteroides e imunossupressores (AMONCHAIKAKDA N, et al., 2024).

Historicamente, o tratamento de escolha para PV baseou-se em corticosteroides sistêmicos em altas doses, associados a imunossupressores adjuvantes como azatioprina ou micofenolato mofetil, com o objetivo de reduzir a dose cumulativa de esteroide e minimizar seus efeitos adversos em longo prazo. Contudo, essas terapias estão associadas a efeitos colaterais significativos e taxas elevadas de recidiva (CURA MJ, et al., 2020; SPALEK MM, et al., 2024).

Embora essas terapias convencionais tenham melhorado significativamente o prognóstico, reduzindo a mortalidade de mais de 50% na era pré-corticosteroidal para menos de 10% atualmente, muitas vezes elas ainda são insuficientes para induzir remissão sustentada e acarretam risco elevado de complicações como osteoporose, diabetes, hipertensão, infecções oportunistas e neoplasias

Nas duas últimas décadas, houve um avanço substancial na compreensão da fisiopatologia do PV, com foco na cascata imune que culmina na produção de autoanticorpos patogênicos. Ensaios clínicos e estudos observacionais têm demonstrado eficácia e segurança superiores de terapias biológicas, em particular os anticorpos monoclonais anti-CD20 (rituximabe), que promovem depleção seletiva de células B autorreativas. A introdução de tais anticorpos monoclonais, cujo maior representante é o rituximabe, representou um avanço

substancial no manejo do PV, promovendo remissão sustentada em diversos subgrupos de pacientes, inclusive como terapia de primeira linha (WERTH VP, et al., 2021; ARYANIAN Z, et al., 2021).

Outras estratégias de intervenção, tais como imunoglobulina humana endovenosa (IVIg) e plasmaférese e imunoadsorção, têm sido empregadas em casos refratários ou de alta gravidade, fornecendo meios de remoção de autoanticorpos circulantes e modulando respostas imunes inflamatórias (AMONCHAIKADA N, et al., 2024; WIEDENMAYER N, et al., 2024). Estudos emergentes investigam agentes-alvo de citocinas e quimiocinas, como bloqueadores de interleucina-6 (IL-6) e agentes anti-Factor Ativador de Células B (anti-BAFF), que prometem maior especificidade e potencial menor de eventos adversos sistêmicos.

Além disso, novas estratégias terapêuticas vêm sendo exploradas, como o uso de dupilumabe (CHEN S, et al., 2022), dapsona (SPALEK MM, et al., 2024), e suplementos como a L-carnitina no manejo dos efeitos adversos dos glicocorticoides (NOORMOHAMMADI Z, et al., 2023). Apesar desses avanços, persistem lacunas significativas no conhecimento, especialmente em relação à eficácia comparativa entre agentes biológicos, imunomoduladores e terapias adjuvantes, à definição de marcadores prognósticos e à imunogenicidade vacinal em pacientes imunossuprimidos (LU KL, et al., 2024).

Adicionalmente, complicações paradoxais, como os surtos pós-rituximabe, ainda não são completamente compreendidas e requerem monitoramento rigoroso (GUPTA V, et al., 2025). Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo revisar criticamente as abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento do pênfigo vulgar em adultos, com foco na avaliação da eficácia, segurança, controle clínico e efeitos adversos das intervenções. Por meio da análise de estudos primários publicados entre 2020 e 2025, busca-se oferecer uma síntese atualizada das evidências que fundamentam a prática clínica, além de identificar estratégias promissoras para o manejo de casos refratários.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi conduzida com base na estratégia PVO, que compreende População ou Problema, Variáveis e Desfecho. A população de interesse foi composta por pacientes adultos diagnosticados com pênfigo vulgar. As variáveis analisadas incluíram as abordagens terapêuticas empregadas, e os desfechos investigados foram eficácia, segurança, controle clínico da doença e ocorrência de efeitos adversos.

A pergunta norteadora da revisão foi: "Quais são as abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras para o tratamento de pacientes adultos com pênfigo vulgar na atualidade?" A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed Central (PMC), utilizando uma combinação de descritores controlados (MeSH) e termos livres conectados pelos operadores booleanos AND e OR.

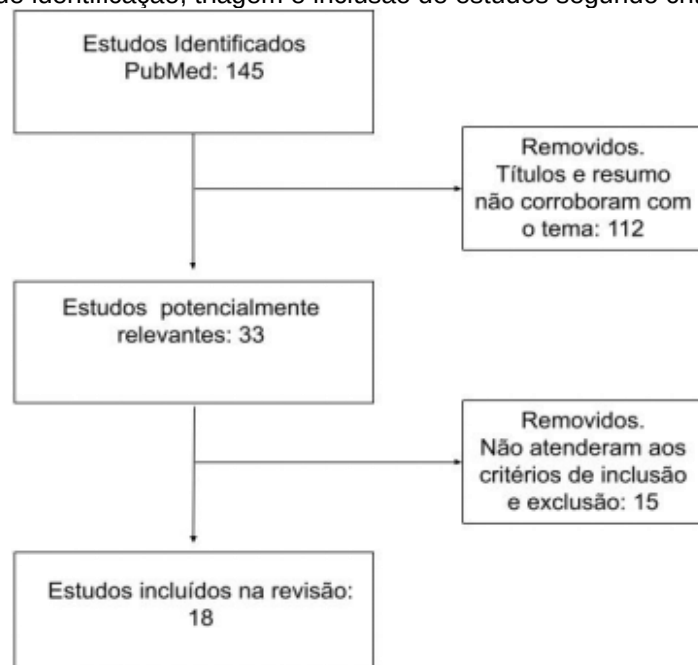
A estratégia de busca utilizada foi: ("Pemphigus Vulgaris" OR Pemphigus) AND (("Rituximab" OR "infliximab" OR "adalimumab" OR "etanercept" OR "omalizumab" OR "biological therapy" OR "biologic agents") OR ("Immunosuppressive Agents" OR azathioprine OR mycophenolate OR mycophenolate mofetil OR methotrexate OR cyclophosphamide OR dapsone OR immunosuppressive) OR ("topical corticosteroids" OR clobetasol OR betamethasone OR "topical therapy")) AND (Treatment OR efficacy OR remission OR "clinical response" OR "disease control" OR relapse OR "adverse effects" OR safety) AND ("Adult"[Mesh]).

Foram aplicados os filtros: texto completo disponível de livre acesso, idioma inglês e período de publicação entre 2020 e 2025, resultando na identificação de 145 estudos. A triagem foi realizada em duas etapas: inicialmente pela leitura de títulos e resumos, seguida da leitura completa dos textos para aplicação dos critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão consideraram estudos primários, com delineamento observacional ou experimental, envolvendo pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pênfigo vulgar, que abordassem diretamente a eficácia e/ou segurança das intervenções terapêuticas.

Os critérios de exclusão envolveram artigos duplicados, disponíveis apenas em formato de resumo, revisões, editoriais, comentários, estudos em animais ou que não respondessem à pergunta de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 18 estudos primários foram classificados como pertinentes e

selecionados para compor a análise final deste estudo. O diagrama de fluxo que detalha cada etapa dessa seleção está apresentado na (**Figura 1**), ilustrando as fases de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Figura 1 - Fluxograma de identificação, triagem e inclusão de estudos segundo critérios de elegibilidade.



Fonte: Mesquita VNS e Pigari VG, 2025.

RESULTADOS

Foram incluídos 18 estudos primários publicados entre 2020 e 2025, totalizando uma amostra de 1.433 pacientes adultos diagnosticados com pênfigo vulgar. Os delineamentos metodológicos variaram entre estudos retrospectivos, prospectivos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Em relação às intervenções terapêuticas, a maioria dos estudos avaliou a eficácia do rituximabe, incluindo formulações biossimilares e regimes com doses ajustadas, além da comparação com imunossupressores convencionais. Também foram abordadas estratégias adjuvantes, como o uso de metformina, L-carnitina, plasmaférese de dupla filtração e diretrizes terapêuticas nacionais.

Entre os desfechos analisados, destacam-se taxas de remissão clínica completa variando entre 40% e 79%, com redução sustentada dos títulos de autoanticorpos em diversos estudos. Os eventos adversos mais frequentes foram leves e relacionados ao uso de corticosteroides, com raros registros de efeitos graves associados ao rituximabe. A introdução precoce de agentes biológicos e o uso de terapias de manutenção mostraram-se associados à maior durabilidade da resposta clínica e menor taxa de recaída. O **Quadro 1** apresenta de forma sintetizada os principais achados de cada estudo incluído nesta revisão.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados dos estudos selecionados.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Aidi S, et al. (2020)	Estudo observacional transversal com 80 pacientes com pênfigo avaliou alterações eletrocardiográficas associadas à infusão de rituximabe. Apesar das alterações, os efeitos foram considerados leves e não contraindicam o uso de rituximabe.
2	Cura MJ, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 32 pacientes com pênfigo vulgar acompanhados por até 12 anos. Remissão completa foi alcançada por 47%, com taxa elevada de recaída (81%).
3	Kakuta R, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 84 pacientes tratados segundo diretrizes japonesas. Alta taxa de remissão clínica (98,8%) com terapia mínima em até dois anos.
4	Kanokrunsee S, et al. (2021)	Estudo retrospectivo com 53 pacientes do sudeste asiático tratados com rituximabe. Uso precoce esteve associado a melhores taxas de remissão clínica e imunológica.
5	Liu Y, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 17 pacientes com pênfigo grave tratados com plasmáfereze de dupla filtração e imunossupressores. Observou-se controle rápido da doença e redução de corticoides.
6	Louchez A, et al. (2024)	Estudo retrospectivo com 50 pacientes tratados com rituximabe. A administração programada (6, 12 e 18 meses) reduziu significativamente recaídas.
7	Mustin DE, et al. (2024)	Estudo retrospectivo com 119 pacientes com pênfigo. A terapia poupadora de corticoide não demonstrou benefício adicional ao rituximabe isolado.
8	Pires CAA, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 32 pacientes atendidos em serviço de referência no Brasil. Controle clínico foi alcançado mesmo em contextos com acesso limitado ao rituximabe.
9	Quintarelli L et al. (2022)	Estudo retrospectivo com 149 pacientes na Toscana. Uso crescente de rituximabe desde 2014, com redução significativa de autoanticorpos após 12 meses.
10	Rashid H, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 53 pacientes. Infusões de manutenção com rituximabe aos 6 e 12 meses foram associadas a menor risco de recaída.
11	Raviv T, et al. (2024)	Estudo retrospectivo com 142 pacientes tratados com rituximabe. Diabetes e início precoce foram associados a recaídas mais precoces.
12	Rahmatpour RG, et al. (2021)	Estudo clínico prospectivo com 12 pacientes avaliou adição de metformina à terapia padrão, mostrando efeito imunomodulador com boa tolerância.
13	Russo I, et al. (2020)	Estudo piloto com 8 pacientes tratados com rituximabe em dose ultra-baixa. Observou-se alta taxa de remissão com boa tolerância.
14	Shin SH, et al. (2024)	Estudo retrospectivo com 124 pacientes. Biossimilar Truxima apresentou eficácia e segurança comparáveis ao MabThera.
15	Snast I, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 45 pacientes. Rituximabe adjuvante resultou em maior taxa de remissão e tempo mais curto para remissão.
16	Toosi R, et al. (2019)	Estudo observacional prospectivo com 110 pacientes. O biossimilar Zytux™ demonstrou eficácia e segurança semelhantes ao rituximabe original.
17	Werth VP, et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado com 135 pacientes comparando rituximabe e micofenolato de mofetila. Rituximabe apresentou superioridade em diversos desfechos.
18	Zhang W, et al. (2020)	Estudo retrospectivo com 43 pacientes. A associação de ciclofosfamida IV a glicocorticoide reduziu recaídas e apresentou boa tolerância.

Fonte: Mesquita VNS e Pigari VG, 2025.

DISCUSSÃO

A análise crítica dos estudos selecionados nesta revisão integrativa permitiu identificar avanços significativos nas abordagens terapêuticas para o pênfigo vulgar, especialmente em pacientes refratários às terapias convencionais. Os achados destacam não apenas a consolidação do rituximabe como agente central no manejo da doença, mas também o surgimento de novas estratégias adjuvantes e individualizadas que ampliam as possibilidades terapêuticas.

A introdução precoce de rituximabe no manejo do PV mudou de forma marcante o desfecho clínico desses pacientes (AMONCHAIKADA N, et al., 2024). Em coortes prospectivas e retrospectivas, pacientes tratados

com rituximabe associado a prednisona alcançaram taxa de remissão completa de até 80% aos seis meses, contra 40–60% nos regimes tradicionais de corticosteroide mais azatioprina ou micofenolato. Além disso, a dose cumulativa de corticoide foi reduzida em cerca de 50%, resultando em menor incidência de complicações metabólicas, como diabetes induzida por glicocorticoides, e de infecções oportunistas (AMONCHAIKADA N, et al., 2024; WERTH VP, et al., 2021).

Estudos-piloto com doses ultrabaixas de rituximabe (200 mg) demonstraram eficácia comparável à dos regimes convencionais, com remissão completa em 62,5% dos casos e baixa taxa de recaída (12,5%), reduzindo custos e reações infusionais (RUSSO I, et al., 2020). Estratégias coadjuvantes, como a administração semanal de ciclofosfamida IV em baixas doses aliada a glicocorticoides, também mostraram controle rápido da doença e prolongamento da remissão (SHIN SH, et al., 2024). Protocolos de manutenção programada, com infusões adicionais aos 6 e 12 meses, evidenciaram diminuição expressiva das recaídas, permitindo um manejo mais personalizado e menos dependente de corticosteroides (WIEDENMAYER N, et al., 2024).

Em termos de segurança e qualidade de vida, o perfil tolerável do rituximabe é reforçado por baixas taxas de eventos adversos graves e por melhora significativa nos escores de qualidade de vida (Skindex-29, DERMISQ), evidenciando impactos positivos tanto físicos quanto emocionais (WERTH VP, et al., 2021). Diversos estudos também abordaram fatores prognósticos que podem influenciar a resposta ao rituximabe. Raviv T, et al. (2024) identificou que pacientes com diabetes mellitus que iniciaram rituximabe precocemente, com início do tratamento antes de 16 meses do diagnóstico, apresentaram maior risco de recaída, enquanto o uso prévio de dapsona foi associado a tempo prolongado de remissão.

Esses achados reforçam a necessidade de considerar características clínicas e histórico terapêutico ao selecionar pacientes para rituximabe. Em linha com essa perspectiva personalizada, Kanokrunge S, et al. (2021) relatou maior sucesso terapêutico com o uso precoce do rituximabe em uma coorte do sudeste asiático, com 79,3% dos pacientes alcançando remissão completa com esta terapia. A eficácia do rituximabe também tem sido explorada em diferentes contextos clínicos. Estudos como o de Toosi R, et al. (2019) e Shin SH, et al. (2024) demonstram que o uso de biossimilares, como o Zytux™ e o Truxima, apresenta eficácia clínica e perfis de segurança comparáveis ao rituximabe originador, com potencial para ampliar o acesso ao tratamento em contextos de recursos limitados.

A comparação entre o biossimilar e o originador não mostrou diferenças significativas em tempo de remissão, dose de corticoide ou eventos adversos, reforçando a equivalência terapêutica. Esses dados fortalecem a evidência favorável ao uso de biossimilares no manejo do pênfigo vulgar refratário. Estudos de mundo real, como os de Snast I, et al. (2020), Rashid H, et al. (2020), Louchez A, et al. (2024) e Mustin DE, et al. (2024) complementam esses achados ao mostrar que o rituximabe pode ser eficaz tanto como terapia inicial quanto em manutenção. A administração programada de rituximabe, em 6, 12 e 18 meses, reduziu significativamente recaídas (LOUCHEZ A, et al., 2024), e a manutenção com infusões aos 6 e 12 meses mostrou ser eficaz para sustentar a remissão (RASHID H, et al., 2020).

Mustin DE, et al. (2024) por outro lado, demonstrou que a adição de imunossupressores poupadores de esteroides não melhorou os desfechos em relação ao uso exclusivo de rituximabe, reforçando sua eficácia isolada. Em nível de evidência superior, o estudo randomizado PEMPHIX demonstrou que o rituximabe é superior ao micofenolato de mofetila na indução de remissão sustentada, com menor dose acumulada de corticoides, menos recaídas e maior melhora na qualidade de vida. Esses dados consolidam o rituximabe como opção de primeira linha para pacientes com doença moderada a grave.

Ademais, estudos como o de Quintarelli L, et al. (2022) e Cura MJ, et al. (2020), reforçam a tendência crescente de adoção do rituximabe ao longo do tempo e destacam a sua importância em cenários refratários, embora ainda haja altos índices de recaída quando não se utiliza manutenção adequada. Por sua vez, Pires CAA, et al. (2020) evidencia as dificuldades enfrentadas em contextos com acesso limitado a terapias biológicas, mostrando que o controle da doença é possível com terapias convencionais, mas que o rituximabe pode melhorar significativamente o prognóstico de casos refratários quando disponível.

Aspectos relacionados à segurança também foram destacados. Aidi S, et al. (2020) identificou alterações eletrocardiográficas leves após a infusão de rituximabe, sem contraindicar seu uso, mas reforçando a necessidade de monitoramento em pacientes com comorbidades cardíacas. Embora o rituximabe tenha transformado o prognóstico do pênfigo vulgar, aproximadamente 20 % dos pacientes apresentam uma exacerbação paradoxal da doença logo após a infusão inicial (GUPTA V, et al., 2024; NARAYANAN A, et al., 2020). Feldman RJ. (2015) foi um dos primeiros a descrever um surto de PV dez dias após o primeiro ciclo de rituximabe, caracterizando essa reação inesperada como um “paradoxical worsening” da doença.

Em análises retrospectivas subsequentes, a incidência desses surtos variou de 1,12 % a 47 % em coortes heterogêneas (NILI A, et al., 2020; NARAYANAN A, et al., 2020), enquanto Gupta V, et al. (2024), observaram um índice de 20 % em um estudo prospectivo, com aparecimento médio dos sintomas entre 10 e 14 dias pós-infusão.

Mecanicamente, acredita-se que a depleção abrupta de células B promova um aumento transitório de BAFF e um desequilíbrio entre subpopulações de linfócitos B efetores e reguladores, favorecendo a expansão de clones autorreativos (NILI A, et al., 2020; BHATTACHARJEE R, et al., 2016). Além disso, episódios de hipogamaglobulinemia e infecções cutâneas secundárias, descritos por Padhiyar JK, et al. (2024), podem precipitar fenômenos de “epitope spreading”, intensificando a reação autoimune.

Fatores preditivos de risco incluem atividade inicial elevada, com uma Pemphigus Disease Area Index (PDAI) maior ou igual a 28 e títulos séricos de anti-Dsg1 acima de 1 137 RU/mL, com sensibilidade de 80 % e especificidade de 67,5 % para flares pós-rituximabe (GUPTA V, et al., 2024).

No plano terapêutico, o manejo desses surtos envolve intensificação temporária da imunossupressão, seja por pulsos de corticosteroide ou administração de IVIg “de resgate”, e vigilância clínica e sorológica mais estreita nas primeiras quatro semanas após cada infusão (NARAYANAN A, et al., 2020; GUPTA V, et al., 2024).

Curiosamente, reações paradoxais similares foram relatadas em outras doenças autoimunes, como a penfigoide bolhosa (MAGLIE R, et al., 2019) e a neuromielite óptica (PERUMAL JS, et al., 2015), sugerindo um efeito imunestimulatório idiossincrático do rituximabe que ultrapassa o contexto do PV e demanda estudos translacionais aprofundados. Reconhecer precocemente essa complicação é fundamental para manter o cronograma de tratamento e minimizar morbimortalidade associada a surtos não planejados.

Em conjunto, essas evidências sustentam a eficácia e segurança do rituximabe e de terapias complementares no tratamento do pênfigo vulgar refratário, ao mesmo tempo em que ressaltam a importância da individualização terapêutica e da ampliação do acesso às terapias biológicas, conhecendo seus possíveis efeitos adversos para seu manejo precoce e medidas terapêuticas correspondentes.

Além disso, destaca-se também a necessidade de protocolos terapêuticos adaptados ao perfil imunológico, às comorbidades e ao contexto socioeconômico de cada paciente, demonstrando que o PV pode ser tratado com maior eficácia e segurança quando se combinam esquemas otimizados de rituximabe, estratégias esteroide-poupadoras e abordagens de manutenção individualizadas.

Em cenários refratários e de alta gravidade, terapias adjuvantes como IVIg e plasmaférese e imunoadsorção têm-se mostrado cruciais para a remoção rápida de autoanticorpos circulantes e a modulação das respostas inflamatórias.

Amonchaisakda N, et al. (2024) relataram que ciclos de IVIg a 2 g/kg ao longo de cinco dias reduziram em 60–70 % os títulos de autoanticorpos anti-desmogleína, induzindo remissão parcial em 65 % dos pacientes sem registros de eventos adversos graves. De forma semelhante, Wiedenmayer N, et al. (2024), demonstraram que procedimentos de imunoadsorção diminuíram em até 75 % os níveis de IgG patogênica e permitiram redução de 50 % nas doses de corticoide, com ocorrência mínima de complicações hemodinâmicas.

Paralelamente, agentes-alvo de citocinas e quimiocinas surgem como opções promissoras: bloqueadores de IL-6, como por exemplo o tocilizumabe, e anti-BAFF, belimumabe, em estudos de fase II evidenciaram queda significativa de marcadores inflamatórios, incluindo a proteína C-reativa (PCR) e IL-6 séricos, bem como redução dos títulos de autoanticorpos, sugerindo maior especificidade e menor perfil de toxicidade em comparação aos imunossuppressores convencionais. O Dupilumabe, anticorpo monoclonal contra IL-4R α , foi associado a melhora de até 50 % nos escores de atividade da doença em relatos de caso, com perfil de segurança favorável (CHEN S, et al., 2022).

Spalek MM, et al. (2024) demonstraram que o uso adjuvante de dapsona (100 mg/dia) reduziu em 40 % a formação de novas bolhas e permitiu diminuição adicional na dose de corticoide, sem aumento de eventos adversos hematológicos. Por fim, a suplementação com L-carnitina (2 g/dia) mostrou-se eficaz na mitigação dos efeitos metabólicos adversos induzidos por glicocorticoides — como hiperglicemia e ganho de peso, reduzindo sua incidência em cerca de 30 % (NOORMAHAMMADI Z, et al., 2023).

Outras abordagens adjuvantes também vêm sendo exploradas. Rahmatpour RG, et al. (2021) demonstrou que a metformina pode exercer papel imunomodulador ao reduzir IgG1, IgG4 e interferon- γ (IFN- γ), sugerindo aplicação como terapia coadjuvante.

Demonstrou-se que o uso de metformina, em doses de 1 grama duas vezes ao dia, ativou a via AMPK em linfócitos B, resultando em redução média de 45 % nos títulos de IgG1 e 40 % de IgG4 anti-desmogleína, além de diminuir significativamente a produção de IFN- γ por células T CD4+ em ensaios ex-vivo. Liu Y, et al. (2020), por sua vez, mostrou que a plasmaférese de dupla filtração (DFPP) pode controlar rapidamente a doença e permitir redução precoce dos corticoides. Em vinte pacientes com PV grave, observou-se uma queda abrupta de até 85 % nos níveis circulantes de autoanticorpos patogênicos após duas sessões e controle clínico em menos de 10 dias, o que permitiu uma redução de 30 % na dose de corticoides sem recrudescimento da doença (LIU Y, et al., 2020).

Já Kakuta R, et al. (2020) demonstrou ao analisar coortes tratadas conforme diretrizes nacionais (corticosteroide em pulsos e azatioprina/micofenolato), relatou-se taxas de remissão inicial de 88 %, porém foi identificado que 42 % dos casos graves exigiram intensificação terapêutica, frequentemente com IVIg ou rituximabe, para manutenção da análise clínica e prevenção de recidivas

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços terapêuticos no PV refletem uma transição de protocolos padronizados, centrados exclusivamente em altas doses de corticosteroide, para esquemas mais sofisticados e modulados. A incorporação precoce do rituximabe, inclusive em doses ultrabaixas, não apenas elevou as taxas de remissão completa, mas também permitiu reduzir drasticamente a dependência de glicocorticoides, minimizando seus efeitos adversos sistêmicos. A adoção de protocolos de manutenção programada e o uso de biossimilares consolidaram-se como ferramentas essenciais para sustentar os ganhos clínicos e ampliar o acesso em populações com recursos limitados. Paralelamente, estratégias adjuvantes, que vão desde a administração de IVIg e técnicas de plasmaférese de dupla filtração até abordagens farmacológicas como metformina, dapsona e suplementação com L-carnitina, oferecem alternativas esteroide-poupadoras e reforçam a possibilidade de controle rápido e sustentável, sobretudo em casos graves ou refratários. A identificação de marcadores prognósticos, como o momento ideal de introdução do rituximabe e os níveis de autoanticorpos séricos, abre caminho para tratamentos cada vez mais individualizados, capazes de antecipar recaídas e otimizar resultados. Porém, persistem desafios críticos, como a ocorrência de surtos paradoxais pós-rituximabe, que demandam vigilância ativa e estratégias de resgate bem definidas; as lacunas no acesso a terapias biológicas evidenciam desigualdades regionais; e a variabilidade nos critérios de remissão ainda dificulta a padronização de condutas, tornando-se imperativo criar protocolos integrados que considerem o perfil imunológico, as comorbidades e o contexto socioeconômico de cada paciente, bem como fomentar estudos multicêntricos de longo prazo e programas de registro em prática real. Dessa forma, será possível consolidar diretrizes sólidas, garantir equidade no tratamento e continuar ampliando o arsenal terapêutico contra o pênfigo vulgar.

REFERÊNCIAS

1. ABRAMOVA TV, et al. A new solid-phase immunosorbent for selective binding of desmoglein 3 autoantibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Acta Naturae*, 2020; 12(2): 63-69.
2. AIDI S, et al. Adverse electrocardiographic effects of rituximab infusion in pemphigus patients. *Dermatology and Therapy*, 2020; 33(6): 14299.
3. AMONCHAIKAKDA N, et al. Hospitalization and mortality in Asian autoimmune bullous dermatosis patients: A 17-year retrospective study. *Experimental Dermatology*, 2024; 33(5): 15095.
4. ARYANIAN Z, et al. Rituximab exhibits a better safety profile when used as a first line of treatment for pemphigus vulgaris: A retrospective study. *International Immunopharmacology*, 2021; 96: 107755.
5. BHATTACHARJEE R, et al. Assessment of the effects of rituximab monotherapy on different subsets of circulating T-regulatory cells and clinical disease severity in severe pemphigus vulgaris. *Dermatology*, 2016; 232(5): 572–577.
6. CHEN S, et al. A novel combined use of dupilumab for treatment of aggressive refractory pemphigus vulgaris complicated with pulmonary tuberculosis: A case report and the RNA-seq analysis. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 825796.
7. CURA MJ, et al. Pemphigus vulgaris: A retrospective cohort study of clinical features, treatments, and outcomes. *Actas Dermosifiliogr*, 2020; 111(5): 398-407.
8. DIDONA D, et al. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, 2023; 14: 1188-1209.
9. FELDMAN RJ. Paradoxical worsening of pemphigus vulgaris following rituximab therapy. *British Journal of Dermatology*, 2015; 173(3): 858–859.
10. FORTUNA G, et al. Immunocytometric analysis of oral pemphigus vulgaris patients after treatment with rituximab as adjuvant. *Biomolecules*, 2021; 11(11): 1634.
11. GUPTA V, et al. Clinical and immunological predictors of post-rituximab paradoxical pemphigus flare: A prospective cohort study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2025; 91(1): 3-8.
12. KAKUTA R, et al. Results of the guideline-based treatment for pemphigus: a single-centre experience with 84 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020; 34(6): 1324-1330.
13. KANOKRUNGSEE S, et al. Rituximab therapy for treatment of pemphigus in Southeast Asians. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021; 15: 1677-1690.
14. LIU Y, et al. Double-filtration plasmapheresis combined with immunosuppressive treatment for severe pemphigus: 10 years' experience of a single center in China. *Journal of Clinical Apheresis*, 2021; 36(1): 20-27.
15. LOUCHEZ A, et al. Maintenance treatment of pemphigus with rituximab in real life: A single-center study of 50 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2024; 151(2): 103264.
16. LU KL, et al. Immunosuppressants in dermatology on vaccine immunogenicity: a prospective cohort study of pemphigus patients in the pandemic. *Frontiers in Immunology*, 2024; 15: 1506962.
17. MAGLIE R, et al. Dramatic exacerbation of bullous pemphigoid following rituximab and successful treatment with omalizumab. *European Journal of Dermatology*; 2019, 29(2): 213–215.
18. MIYACHI H, et al. Clinical course and outcomes of pemphigus vulgaris and foliaceus: A retrospective study using a nationwide database in Japan. *Journal of Dermatology*, 2023; 50(2): 212-221.
19. MUSTIN DE, et al. Comparing clinical outcomes of steroid-sparing therapy with rituximab versus rituximab alone in pemphigus. *Journal of Drugs in Dermatology*, 2024; 23(3): 97-99.
20. NARAYANAN A, et al. A retrospective case-control study of clinical factors associated with paradoxical exacerbation of pemphigus vulgaris following rituximab infusion. *International Journal of Dermatology*, 2020; 59(12): 459–460.
21. NILI A, et al. Paradoxical reaction to rituximab in patients with pemphigus: A report of 10 cases. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2020; 42(1): 56–58.
22. NOORMOHAMMADI Z, et al. L-carnitine downregulate the muscle wasting effect of glucocorticoids in pemphigus patient: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Physiological Reports*, 2023; 11(8): 15657.

23. PADHIYAR JK. Paradoxical disease flare, skin infection and hypogammaglobulinaemia in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2024; 49(2): 175–177.
24. PERUMAL JS, et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2015; 2(5): 61.
25. PIRES CAA, et al. Therapeutic outcomes of pemphigus in a referral service in Northern Brazil: a retrospective study of 32 patients. *Journal of Dermatological Treatment*, 2021; 32(8): 1031-1034.
26. QUINTARELLI L, et al. Clinical patterns, survival, comorbidities, and treatment regimens in 149 patients with pemphigus in Tuscany (Italy): A 12-year hospital-based study. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 895490.
27. RAHMATPOUR RG, et al. Effects of metformin on autoimmune immunoglobins and interferon- γ in patients with early diagnosed pemphigus vulgaris: a prospective clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2022; 47(1): 110-113.
28. RASHID H, et al. The effectiveness of rituximab in pemphigus and the benefit of additional maintenance infusions: Daily practice data from a retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 83(5): 1503-1505.
29. RAVIV T, et al. Prognostic factors predicting remission following rituximab therapy for pemphigus vulgaris. *Acta Dermato-Venereologica*, 2025; 105: 27140.
30. RUSSO I, et al. Ultra-low dose rituximab for refractory pemphigus vulgaris: a pilot study. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020; 20(6): 673-678.
31. SHIN SH, et al. Comparative study of efficacy and safety: Biosimilar rituximab versus originator rituximab in the treatment of pemphigus. *Journal of Dermatology*, 2024; 51(8): 1104-1107.
32. SNAST I, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with adjuvant rituximab compared to immunosuppression alone: Real-life experience. *Dermatology*, 2021; 237(2): 179-184.
33. SPAŁEK MM, et al. Dapsone as a current option for the treatment of autoimmune bullous diseases with autoimmunity to non-enzymes: A retrospective study from a single Central European referral center. *Medicina (Kaunas)*, 2024; 60(8): 1324.
34. TOOSI R, et al. Efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with pemphigus vulgaris: a prospective observational study. *Journal of Dermatological Treatment*, 2021; 32(1): 33-40.
35. WANG X, et al. Focus on pemphigus treatment publications: A bibliometric and visual analysis (1992–2022). *Heliyon*, 2024; 10(7): 28462.
36. WERTH VP, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(24): 2295-2305.
37. WIEDENMAYER N, et al. A novel high-dose intravenous immunoglobulin preparation for the treatment of severe pemphigus vulgaris failing standard therapy: A case report. *Journal of Dermatology*, 2024; 51(12): 1665-1668.
38. ZHANG W, et al. Short-term intravenous infusion of cyclophosphamide in the treatment of refractory pemphigus vulgaris: A retrospective study. *Dermatology*, 2021; 237(2): 185-190.