

Pulsoterapia com ciclofosfamida nos pênfigos: relato de sete casos*

*Cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus: report of seven cases**

Nurimar C. Fernandes¹

Vanessa M. Zubaty²

Resumo: A eficácia da pulsoterapia com ciclofosfamida foi avaliada no pênfigo vulgar (dois homens e quatro mulheres entre 34 e 47 anos) e em um homem de 56 anos com pênfigo foliáceo. Os critérios de inclusão para pulsoterapia foram: não controle com prednisona, efeitos colaterais importantes, recorrência da doença nas tentativas de redução da prednisona e dose de manutenção ≥ 40 mg/dia. Em um caso (cinco pulsos) a dose de manutenção da prednisona foi reduzida para 10mg; em um caso (nove pulsos), para 20mg; em dois casos (10 pulsos), para 20mg; em um caso (nove pulsos), para 30mg; em um caso (sete pulsos) foi zerada; em um caso a ciclofosfamida foi suspensa por leucopenia.

Palavras-chave: Ciclofosfamida; Pênfigo; Pulso.

Abstract: The efficacy of cyclophosphamide pulse therapy was evaluated in pemphigus vulgaris (2 males and 4 females aged 34 to 47 years) and in a 56-year-old male with pemphigus foliaceus. The inclusion criteria for pulse therapy were: prednisone failure, important side effects, recurrence of disease during the withdrawal and maintenance oral prednisone ≥ 40 mg daily. In one case (5 pulses), the maintenance dose of prednisone was reduced to 10 mg; in another case (9 pulses), to 20 mg; in 2 cases (10 pulses), to 20 mg; in 1 case (9 pulses), to 30 mg; in 1 case (7 pulses), no prednisone was required; and in 1 case, the cyclophosphamide was interrupted due to leukopenia.

Keywords: Cyclophosphamide; Pemphigus; Pulse.

INTRODUÇÃO

Os corticóides são o esteio da terapêutica dos pênfigos, porém seus efeitos colaterais levam à constante busca de alternativas. A pulsoterapia com ciclofosfamida¹ baseia-se nos estudos em nefrite lúpica, granulomatose de Wegener e doença de Behçet, que sugerem sua maior eficácia quando comparada à exclusiva pulsoterapia oral e venosa com corticóides; além disso, desencadeia menor número de efeitos colaterais do que a ciclofosfamida oral; é realizada com ou sem pulso venoso de corticóides.^{2,3} Em ambos os casos, uma dose menor de ciclofosfamida ou corticóides orais é administrada entre os ciclos. O pulso concomitante - ciclofosfamida e corticosteróide^{4,5} - leva à remissão completa em 37% e mortalidade em 3% dos casos.^{6,7}

RELATO DOS CASOS

Os casos foram estudados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - de 1998 a 2004 - após confirmação histopatológica de pele e/ou mucosa oral.

1. Prednisona

- 1.1. dose: 1mg/kg/dia; máx.: 120mg/dia/via oral
 - tempo: 4, 6, 10 semanas
 - contra-indicações relativas da corticoterapia: úlcera péptica, diabetes *mellitus*, catarata, osteoporose, hipertensão arterial, tuberculose, obesidade, glaucoma, idoso
 - quadros limitados de pênfigos vulgar/foliáceo
 - lesões mucosas exclusivas no pênfigo vulgar

Recebido em 01.07.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.06.2004.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (RJ)

¹ Professor Adjunto de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, FM-UFRJ (RJ).

² Curso de Pós-Graduação em Dermatologia, FM-UFRJ (RJ).

1.2. dose: 2mg/kg/dia; máx.: 120mg/dia/VO

● tempo: 4, 6, 10 semanas

● quadro extenso (pele + mucosas) de pêfigo vulgar

● doença cutânea progressiva (pêfigo vulgar e pêfigo foliáceo)

1.3. seqüência de retirada

1ª etapa: 10mg VO de 10/10 dias

2ª etapa: na dose de 20mg/dia, manter por seis meses

3ª etapa: 10mg (seis meses) → 5mg (seis meses) → 2,5mg (seis meses) Suspensão após um ano sem lesões.

2. Critérios de inclusão para pulso com ciclofosfamida: não controle com prednisona; ganho de peso e labilidade emocional levando à recusa do corticóide; psicose, necrose asséptica da cabeça do fêmur, HAS grave, diabetes *mellitus* não controlado; recorrência da doença nas tentativas de redução da droga; manutenção de prednisona ≥ 40mg/dia; ausência de gravidez; ineficácia da azatioprina.

2.1. hemograma, bioquímica e EAS antes do pulso, a cada três semanas

2.2. dose

600mg/m² de superfície corporal diluídos em 200ml de soro glicosado a 5% endovenosa lentamente durante 1h

● Kytril® - 3mg em 20ml de soro fisiológico a 0,9% EV durante 5min ou

● Zofran® - 8mg em 20ml de soro fisiológico a 0,9% EV por 5min antes da aplicação de ciclofosfamida

● hidratação oral rigorosa 24h antes e 36h após a aplicação.

● critérios para suspensão: leucopenia (<3.000 leucócitos), plaquetopenia (<100.000 plaquetas) e hemácias no EAS (>10), infecções.

Caso 1

LFS, 40 anos, do sexo feminino, RJ; há cinco anos com pêfigo vulgar (pele e mucosas). Hipercolesterolemia e catarata incipiente.

Prednisona (2mg/kg/dia/VO) por dois meses sem controle do quadro; cinco pulsos de ciclofosfamida → manutenção de 10mg/dia. *Follow-up* até 2004; sem lesões há seis meses.⁸

Caso 2

FDN, 47 anos, do sexo masculino, RJ; há 15 anos com pêfigo vulgar (pele e mucosas). Catarata subcapsular e HAS.

Prednisona (2mg/kg/dia/VO) → 40mg/dia ainda

com lesões; acrescentada azatioprina (2mg/kg/dia/VO) sem melhora do quadro; suspensa; introduzida cloroquina (300mg/dia/VO) sem resultado; suspensa; nove pulsos de ciclofosfamida → 20mg/dia. *Follow-up* até 2004; sem lesões há seis meses.⁸

Caso 3

SL, 40 anos, do sexo feminino, RJ; há quatro anos com pêfigo vulgar (pele e mucosas). HAS.

Prednisona (2mg/kg/dia/VO) e azatioprina (2mg/kg/dia/VO) sem controle do quadro; suspensa azatioprina; nove pulsos de ciclofosfamida → manutenção de 30mg/dia; apresentou hematúria microscópica. *Follow-up* até 2004; média de três lesões na mucosa oral; infiltração local de corticóide com controle do quadro; ↓ para 20mg/dia.⁸

Caso 4

KSM, 34 anos, do sexo feminino, RJ; há um ano com pêfigo vulgar (pele e mucosas).

Prednisona (2mg/kg/dia/VO) por 30 dias com regressão e recidiva; acrescentada azatioprina (2mg/kg/dia/VO); suspensa pois a dose de manutenção da prednisona permaneceu em 90mg/dia; 10 pulsos de ciclofosfamida, ↓ para 20mg/dia/VO de prednisona com mínimas lesões na gengiva superior. As complicações foram hematúria microscópica, amenorréia e cistite. *Follow-up* até 2004 com três lesões na gengiva superior; infiltração intralesional de corticóide, mantendo uma lesão.⁸

Caso 5

JMS, 56 anos, do sexo masculino, RJ; há seis anos com pêfigo foliáceo.

Prednisona (1mg/kg/dia/VO) e cloroquina (300mg/dia/VO) → manutenção de prednisona em 40mg/dia; suspensa a cloroquina; 10 pulsos de ciclofosfamida, ↓ para 20mg/dia/VO de prednisona. *Follow-up* até 1999, sem lesões.⁸

Caso 6

FPM, 42 anos, do sexo feminino, RJ; há dois anos com pêfigo vulgar (pele e mucosas).

Referia grande intolerância gástrica ao corticóide. Pulsos concomitantes de dexametasona e ciclofosfamida. Eletrólitos, amilase, parasitológico de fezes, ECG e exame oftalmológico para o pulso com dexametasona; 100mg são diluídos em 500ml de soro glicosado a 5%, correndo em 2h durante três dias, no total de três pulsos; tomadas de pulso e pressão arterial a cada 15min. No segundo pulso, apresentou leucopenia, sendo suspensa a ciclofosfamida. Como o quadro era extenso foi iniciada prednisona (2mg/kg/dia/VO). Na décima semana (pulso de dexametasona + prednisona), ainda sem controle do qua-

dro; iniciada azatioprina (2mg/kg/dia/VO). Na terceira semana de azatioprina e sétimo pulso de dexametasona, retirada progressiva de prednisona. Na dose de 70mg/dia/VO, recrudescimento das lesões. Azatioprina suspensa por descontinuidade em sua dispensação. Completou 12 pulsos de dexametasona → 30mg/dia de prednisona. *Follow-up* até 2004 com surgimento ainda de três lesões na mucosa oral e cinco lesões na pele.⁸

Caso 7

NSP, 47 anos, do sexo masculino, RJ; há nove anos com pênfigo vulgar (pele e mucosas). Necrose asséptica da cabeça do fêmur (bilateral).

Prednisona (2mg/kg/dia/VO) com remissão do quadro por 10 meses; recidiva do quadro; reinício da prednisona com azatioprina (2mg/kg/dia/VO) com nova remissão, que durou um ano; nova recidiva; sete pulsos de ciclofosfamida com surgimento eventual de duas a três lesões mucosas controladas com triamcinolona e clobetasol tópicos. *Follow-up* até 2004, sem prednisona.⁸

DISCUSSÃO

A ciclofosfamida é agente alquilante potente que, em pequenas doses, causa diminuição da celularidade dos órgãos linfóides, sem afetar as células hematopoiéticas; em doses altas é seletivamente tóxico para linfócitos B (Quadro 1). Em pulso acarreta menor potencial de malignidade e infertilidade.⁷ Os pacientes foram esclarecidos quanto aos riscos do medicamento, porém houve concordância (família constituída, ausência de vida sexual ativa, sofrimento ocasionado pela doença). Na prática oncológica, a dose é maior (>50mg/kg); para doenças auto-imunes, como a nefrite lúpica, usualmente é inferior a 20mg/kg por dose; nos pênfigos, 500mg a 1g/m² de superfície corporal.³ O número de pulsos é variável: 14 a 48,⁴ máximo de 15.⁶

Anteriormente o autor havia estudado cinco casos (Tabela 1): foram empregados de três a nove pulsos; dois pacientes se beneficiaram, obtendo ↓ da dose de manutenção da prednisona. Nos casos de

Pandya,³ as doses de prednisona e o número de pulsos foram semelhantes, porém não houve seguimento (Tabela 1). Na presente casuística, seis casos se beneficiaram com redução da dose para 30mg/dia (um caso), 20mg/dia (três casos), 10mg/dia (um caso), Ø prednisona (um caso). Não se empregou a ciclofosfamida oral nos intervalos por falta da droga no mercado.

Nos casos 3 e 4 houve hematúria persistente com cistoscopia e biópsia da bexiga normais; proteína de 24 horas, *clearance* de creatinina, uréia, creatinina dentro da normalidade excluíram nefropatia. O esquema foi continuado. No caso 6, optou-se por suspender o pulso com a ciclofosfamida devido à leucopenia, mantendo-se o de dexametasona.

Os corticóides não são habitualmente administrados nos intervalos entre os pulsos, a não ser que haja recorrência das lesões antes do próximo pulso (de duas a quatro semanas).⁶ São referidas doses diárias de 30-40mg de prednisona nesses intervalos. Nos casos ora estudados e submetidos à pulsoterapia apenas com ciclofosfamida, foi possível alcançar menor dose de manutenção; na literatura é referida a longa permanência das lesões orais, bem como a hipótese de que elas sejam expressão da atividade da doença. As observações dos autores foram semelhantes.

A pulsoterapia geralmente com metilprednisolona tem sido usada para controlar exacerbações agudas de graves doenças imunológicas. A inovação de autores indianos consiste na associação dexametasona/ciclofosfamida, dividindo o tratamento em quatro fases:⁵

1ª fase: cicatrização rápida das lesões com pulsos a intervalos de duas a quatro semanas e ciclofosfamida oral (50mg) entre os pulsos;

2ª fase: recaídas progressivamente mais brandas;

3ª fase: após remissão de seis meses, interrupção dos pulsos e continuação da ciclofosfamida oral;

4ª fase: após um ano de ciclofosfamida oral, interrupção de todo tratamento.

No caso 6, extremamente grave, observaram-se recidiva das lesões antes de cada pulso com a dexametasona⁴ e a ineficácia da azatioprina como poupa-

QUADRO 1: Efeitos colaterais da ciclofosfamida

Freqüentes	Raros
Náuseas, vômitos	Hiperpigmentação
Alopecia	Fibrose da bexiga e pulmões
Amenorréia, oligospermia, azoospermia	Função hepática alterada
Leucopenia, trombocitopenia	Úlceras mucosas
Cistite hemorrágica	Miocardite
	Neoplasias malignas da pele e bexiga
	Linfoma não Hodgkin

TABELA 1: Pulsoterapia venosa com ciclofosfamida no tratamento dos pênfigos

Autor ano	Nº de casos		Dose de prednisona/dia	Nº de pulsos	Seguimento (meses)	Remissão parcial Dose de manutenção	Sem remissão parcial	Efeitos colaterais	Mortalidade (nº / %)
	PV	PF							
Pandya, 1992	1		40mg	7	-	5mg		Náuseas	N
	1		80mg	11	-	-		Náuseas Vômitos	N
Wanke, 1994		1	60mg	3	60	5mg		N	N
		1	60mg	9	7		S	N	N
		1	80mg	6	4		S	N	N
		1	80mg	5	3		S	N	N
		1	90mg	6	4	40mg		N	N

Convenções:

- : não referido

S: sim

N: não

PV: pênfigo vulgar

PF: pênfigo foliáceo

dora de corticóide. Espera-se que as recaídas se interrompam após variável número de pulsos.⁴ A história natural da doença sugere que dois anos sem tratamento e sem atividade de doença seriam critérios de cura, ainda que quanto maior o seguimento maior certeza.⁵

Aqui foram estabelecidas as seguintes fases:

1ª fase: remissão completa das lesões de pele e remissão parcial de lesões mucosas orais (três lesões ativas);

2ª fase: ↓ da prednisona até 20mg/dia/VO;

3ª fase: suspensão da pulsoterapia;

4ª fase: após remissão de seis meses, ↓ de prednisona.⁸

Em relação à azatioprina, empregada na dose de 2mg/kg/dia/VO, vale lembrar que doses de 3,5 a 4,5mg/kg/dia/VO são preconizadas e consideradas mais eficazes;⁹ como podem ser acompanhadas por efeitos secundários gastrointestinais significativos e citopenias, doses acima de 2mg/kg/dia/VO não foram empregadas.

O tratamento com pulsoterapia de ciclofosfamida mostrou-se alternativa segura e eficaz nos casos estudados de pênfigos de difícil controle. □

REFERÊNCIAS

- Bystryn JC. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 203-12.
- Wanke NCF, Santos OLR, Moreira AM, Vieira F. Pulsoterapia com ciclofosfamida em pênfigos. Relato de 5 casos. *F méd.* 1994; 108: 13-5.
- Pandya AG, Sontheimer R. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1626-30.
- Pasricha JS, Siddhartha S. Curative effect of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 1992; 31: 875-8.
- Pasricha JS, Thanzana J, Kumarkhax U. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 73-7.
- Kaur S, Kanwar AJ. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990; 29: 371-4.
- Appelhans M, Bonsmann G, Orge C, Brocker EB. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. *Hautarzt.* 1993; 44: 143-7.
- Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2001; 43: 33-6.
- Nousari HC. The role of mycophenolate mofetil in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 853-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Nurimar C. Fernandes

Rua Alexandre de Gusmão, no 28 / 201

20520-120 Rio de Janeiro RJ

Tel/Fax: (21) 2568-4158 * 51

E-mail: nurimarfernandes@aol.com