

Utilização do rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva

Use of rituximab as a treatment for systemic lupus erythematosus: retrospective review

Roberta Ismael Lacerda Machado¹, Morton Aaron Scheinberg², Maria Yvone Carlos Formiga de Queiroz¹, Danielle Christinne Soares Egypto de Brito¹, Maria Fernanda Brandao de Resende Guimarães³, Raquel Altoé Giovelli³, Eutilia Andrade Medeiros Freire¹

RESUMO

Objetivo: Relatar a experiência obtida em três instituições brasileiras com o uso do rituximabe em pacientes com diferentes formas clínicas de lúpus eritematoso sistêmico em atividade. **Métodos:** Estudo composto por amostra de 17 pacientes portadores de lúpus, que já faziam tratamento, mas que, em algum momento da evolução da doença, apresentaram sintomas refratários. Os pacientes foram subdivididos em grupos de acordo com o acometimento clínico que motivou o uso do imunobiológico, e a resposta ao uso do rituximabe foi classificada como completa, parcial ou ausente. Os dados foram coletados por meio de uma planilha padronizada, sendo utilizados parâmetros específicos para cada grupo. O tratamento foi padronizado com dose terapêutica de 1g, com repetição da infusão em um intervalo de 15 dias. **Resultados:** As respostas clínicas ao rituximabe dos grupos apenas hematológico e do apenas osteoarticular foi completa em todos os casos. No grupo renal, houve uma resposta clínica completa, duas parciais e uma ausente. No grupo renal e hematológico, houve uma resposta completa, um óbito e uma resposta ausente. O grupo pulmonar apresentou um caso de resposta clínica completa e dois parciais. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que rituximabe pode trazer benefícios aos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, com tolerabilidade boa e efeitos colaterais brandos, apresentando, contudo, resposta variável, de acordo com o sistema acometido.

Descritores: Lúpus eritematoso sistêmico/quimioterapia; Anticorpos monoclonais/uso terapêutico

ABSTRACT

Objective: To report the experience in three Brazilian institutions with the use of rituximab in patients with different clinical forms of lupus erythematosus systemic in activity. **Methods:** The study consisted

of a sample of 17 patients with LES, who were already being treated, but that at some stage of the disease showed refractory symptoms. The patients were subdivided into groups according to the clinical manifestation, and the responses for the use of rituximab were rated as complete, partial or no response. Data were collected through a spreadsheet, and used specific parameters for each group. The treatment was carried on by using therapeutic dose of 1g, and repeating the infusion within an interval of 15 days. **Results:** The clinical responses to rituximab of the group only hematological and of the group only osteoarticular were complete in all cases. In the renal group there was a clinical complete response, two partial and one absent. In the renal and hematological group complete response, there was one death and a missing response. The pulmonary group presented a complete response and two partial. **Conclusion:** The present study demonstrated that rituximab can bring benefits to patients with lupus erythematosus systemic, with good tolerability and mild side effects; it presented, however, variable response according to the system affected.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic/drug therapy; Antibodies, monoclonal/therapeutic use

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma enfermidade crônica, multissistêmica, de etiologia autoimune. Ele se caracteriza por inflamação do tecido conjuntivo e pela presença de autoanticorpos antinucleares (ANA), em particular anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (dsDNA), e apresenta manifestações clínicas variáveis, sendo progressiva e potencialmente fatal, se não tratado.⁽¹⁾

¹ Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Autor correspondente: Eutilia Andrade Medeiros Freire – Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal da Paraíba, Campus I, Jardim Universitário, S/N – Castelo Branco – CEP: 58051-900 – João Pessoa, PB, Brasil – Tel.: (83) 3216-7616 – E-mail: eutilia@terra.com.br

Data de submissão: 5/12/2012 – Data de aceite: 28/9/2013

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014AO2706

A produção de autoanticorpos contribui para o desenvolvimento de LES por meio da indução de células imunes mediadas por hipersensibilidade do tipo III, tipo II e citotoxicidade dependente de anticorpos. A deposição de anticorpos pode instruir as células imunes inatas para a produção de citocinas como o interferon alfa (IFN α), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL).⁽²⁾

Um aspecto imunológico fundamental no LES é a participação das células B na atividade da doença. Experimentalmente, viu-se que, se essas células fossem removidas de “modelos de lúpus” de camundongos, por meio de manipulação genética ou anticorpo terapia, a cadeia de reações imunológicas era largamente suprimida, inclusive as anomalias induzidas pelas células T.^(3,4) As células B podem regular outras células B, células T e células dendríticas, além de produzir diversas citocinas, incluindo IL-4 e IL-10. Apesar do envolvimento dos linfócitos B no LES ainda não ser totalmente conhecido, sabe-se que sua participação é fundamental na imunopatogenia dessa doença.⁽⁵⁾

O rituximabe (RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20, um antígeno expresso nas células B, que foi utilizado, pela primeira vez, em 1997, para o tratamento dos linfomas não Hodgkin.⁽⁶⁾ Em 2006, teve aprovação concedida para o tratamento da artrite reumatoide, em combinação com metotrexato, para os pacientes não responsivos à terapêutica com agentes anti-TNF.⁽⁷⁾

O uso do RTX no LES teve seu primeiro caso relatado em 2009; desde então, é utilizado *off-label* em alguns casos específicos de doenças autoimunes, demonstrando eficácia.⁽⁶⁾

OBJETIVO

Relatar a experiência obtida com o uso do rituximabe em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico em três instituições nacionais e demonstrar, por meio da observação clínica, que seu uso pode constituir uma nova opção terapêutica.

MÉTODOS

O presente estudo é uma análise retrospectiva composta por uma amostra aleatória de 17 pacientes portadores de LES, atendidos em Serviços de Reumatologia presentes em três cidades brasileiras: no Hospital da Universidade Federal da Paraíba, em João Pessoa (PB); no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo (SP); e na Santa Casa de Misericórdia em Vitória (ES).

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostra foram: ser portador de LES com diagnóstico confirmado segundo os critérios do *American College of Rheumatology*, de 1997;⁽⁸⁾ ter ausência ou ineficiência de resposta clínica às medicações previamente utilizadas para tratamento do LES; apresentar eventos adversos relacionados às medicações usadas anteriormente, idade entre 18 a 60 anos e estar em uso de RTX.

Os pacientes foram classificados de acordo com o acometimento clínico que motivou o uso do imunobiológico, sendo formados os seguintes grupos: renal, hematológico, osteoarticular e pulmonar. Entretanto, alguns pacientes se enquadraram simultaneamente em mais de um grupo.

O tratamento foi realizado administrando-se aos pacientes doses de 1g de RTX, com repetição da infusão em um intervalo de 15 dias. Os dados foram coletados por meio de revisão de prontuários, por uma ficha de coleta de dados, que os agrupou nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após a primeira infusão.

As variáveis dependentes foram: hemoglobina, leucócitos, plaquetas, creatinina, ureia e proteinúria de 24 horas. As variáveis independentes foram gênero, idade e cor da pele.

A resposta clínica total foi definida como a normalização dos parâmetros clínicos e laboratoriais. A resposta parcial foi definida como uma melhora nos parâmetros quando estes foram comparados ao tempo inicial, contudo não atingindo ainda a normalidade. Resposta ausente foi estabelecida quando não houve melhora do quadro clínico do paciente, houve piora ou óbito após o tratamento sugerido.

O algoritmo de análise dos dados foi direcionado pela estatística descritiva utilizando a distribuição de frequência e medidas de tendência central, como medianas. Todas as variáveis foram analisadas por meio do Excel Word 2010, em uma planilha uniformizada.

O projeto teve o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, CAAE: 0027.0.126.000-08).

RESULTADOS

A amostra do estudo contou com a participação de 17 pacientes, sendo 15 do gênero feminino. A média das idades dos pacientes foi de 36,21 anos com desvio padrão de 10,77 e mediana de 34,5.

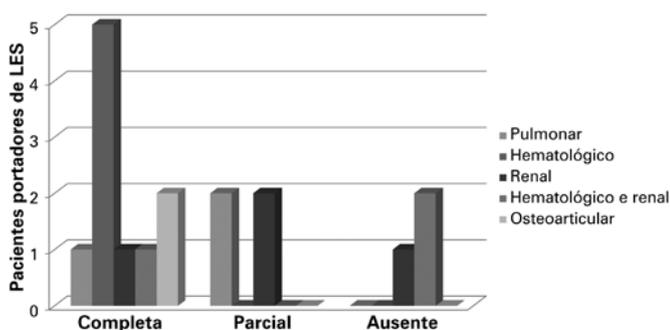
A frequência para cada grupo de acometimentos clínicos foi: três pacientes com acometimento pulmonar, dois osteoarticular, cinco hematológico, quatro renal e três com associação de hematológico e renal.

A resposta ao RTX, de acordo com o órgão/sistema acometido, está representada no quadro 1.

Quadro 1. Grupos ordenados de acordo com órgão/sistema e resposta ao rituximabe

Órgão/sistema acometido	Acometimento clínico	Resposta ao rituximabe
Pulmonar	Pneumonite lúpica	Completa
Pulmonar	Serosite pleural	Parcial
Pulmonar	Pneumopatia intersticial	Parcial
Hematológico	Plaquetopenia	Completa
Hematológico	Anemia	Completa
Renal	Síndrome nefrótica	Completa
Renal	Membranoproliferativa	Parcial
Renal	Membranoproliferativa	Parcial
Renal	Membranoproliferativa	Ausente
Hematológico e renal	Leucopenia e glomerulonefrite membranosa	Ausente
Hematológico e renal	Plaquetopenia, anemia e glomerulonefrite membranosa	Completa/tardia
Hematológico e renal	Anemia hemolítica, plaquetopenia e glomerulonefrite membranosa	Ausente/óbito
Osteoarticular	Artrite severa	Completa
Osteoarticular	Artrite severa	Completa

O tipo de resposta clínica ao tratamento foi classificado como ausente, parcial ou completa, e está representado na figura 1.



LES: lúpus eritematoso sistêmico; RTX: rituximabe.

Figura 1. Resposta clínica ao uso do rituximabe nos pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico, de acordo com órgão/sistema acometimento

No grupo pulmonar, havia três casos: um com pneumonite lúpica com resposta completa ao RTX e os outros dois com resposta parcial, sendo um com serosite pleural e outro com pneumopatia intersticial.

A resposta clínica do grupo com acometimento apenas hematológico, que cursou com plaquetopenia e anemia, foi completa e significativa em todos os casos.

No grupo com comprometimento renal, havia quatro casos, dos quais três apresentaram glomerulonefrite do tipo membranoproliferativa, sendo dois com resposta parcial e uma ausente e, ainda, um caso apresentou síndrome nefrótica, respondendo completamente ao tratamento.

No grupo renal e hematológico havia três pacientes: um com nefrite e leucopenia, um com anemia hemolítica, nefrite membranoproliferativa e plaquetopenia (ambos obtiveram resposta ausente), e um caso com plaquetopenia, anemia e nefrite (que apresentou resposta completa tardia).

O grupo osteoarticular teve dois casos de poliartrite severa, com limitações significativas da mobilidade dos pacientes.

Não houve relatos de efeitos colaterais relacionados com a medicação.

DISCUSSÃO

A quantidade de medicamentos utilizados em enfermidades reumatológicas tem aumentado muito nos últimos anos. Atribui-se isso à introdução de medicações específicas, que atuam diretamente nos eventos do processo inflamatório, estando envolvidas várias moléculas, dentre elas as citocinas e os receptores celulares, o que configura a chamada “terapia biológica”.

A terapêutica do RTX no LES já conta com relatos de séries de casos com resultados satisfatórios.⁽⁹⁾ Publicações recentes têm confirmado o papel do RTX no tratamento de diversas manifestações sistêmicas do LES, com melhora dos parâmetros clínicos de artrites, serosites, nefrites, anemias hemolíticas e plaquetopenias, além de recuperação dos parâmetros sorológicos e dos indicadores de atividade de doença, permitindo, assim, reduzir ou suspender medicações, como corticosteroides e outros imunossupressores.^(9,10) Apesar de ainda não haver esquemas de aplicações e doses consensuais, o mais utilizado, na prática clínica, é o esquema introduzido por Edwards et al. para artrite reumatoide.⁽¹¹⁾ No estudo de Vital et al., com 39 pacientes, o RTX se mostrou eficaz no LES, e a resposta clínica foi relacionada com o número de células B, tendo como variáveis preditivas de desfechos a depleção dos linfócitos B e a repopulação, utilizando a citometria de fluxo de alta sensibilidade na avaliação desses pacientes.⁽¹²⁾

No presente estudo, entre os pacientes portadores de acometimento renal, não foi constatada melhora clínica substancial após o tratamento com RTX. No entanto, van Vollenhoven et al. demonstraram melhora da atividade histológica em duas pacientes com nefrite lúpica, refratárias ao uso de ciclofosfamida e

que receberam RTX.⁽¹³⁾ O mesmo havia sido relatado anteriormente por Leandro et al., que descreveram a experiência de um serviço de referência com o uso de RTX em seis pacientes com LES e nefrite refratária ao tratamento convencional, relatando bons resultados em cinco deles.⁽¹⁴⁾

A depleção de linfócitos B pode interferir na produção de anticorpos patológicos contra antígenos eritrocitários e plaquetários, o que poderia justificar uma melhora significativa no acometimento hematológico nos casos de LES tratado com RTX. Muitos autores já haviam demonstrado essa eficácia:⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ Landeiro et al., por exemplo, descreveram que todos os pacientes de seu estudo que apresentavam citopenias autoimunes obtiveram benefício com o uso do RTX.⁽¹⁹⁾ No nosso estudo, os cinco pacientes com manifestações hematológicas também obtiveram resposta completa positiva após o uso do RTX.

Este estudo, apesar da amostra pequena, foi capaz de corroborar os resultados obtidos por Scheinberg et al. em um trabalho retrospectivo com pacientes portadores de doenças autoimunes refratárias a corticoterapia em altas doses, mas que responderam satisfatoriamente ao uso do RTX.⁽²⁰⁾

Correlacionando o impacto do RTX nas manifestações por sistemas com trabalhos anteriores, podemos observar que os dois pacientes com artrite severa obtiveram resposta clínica completa com o uso da terapêutica, concordando com a publicação de Edward et al.⁽¹¹⁾. O acometimento pulmonar é raro no LES e corresponde a 3 a 13% das complicações, contudo o quadro clínico é bastante severo e resistente a terapêutica convencional.⁽²¹⁾ Lim et al. descreveram o primeiro caso de pneumonite intersticial em paciente com LES tratado com RTX e obtiveram melhora dos sintomas e dos testes de função pulmonar, além da diminuição da dose da prednisona no acompanhamento desses pacientes.⁽²²⁾

No presente estudo, os três pacientes com acometimento pulmonar responderam clinicamente ao RTX. Observou-se, ainda, um caso com pneumonite intersticial, que obteve resposta completa, além de um caso de pneumonite e outro de serosite, que obtiveram respostas parciais ao tratamento.

Martínez-Martínez e Abud-Mendonza relataram o caso de uma jovem paciente com acometimento pulmonar, com hemorragia alveolar difusa recorrente, que teve benefício com a terapêutica com RTX.⁽²³⁾ Existem diversos estudos recentes que evidenciaram resultados semelhantes aos apresentados.⁽²⁴⁾

Nessa avaliação retrospectiva, o uso de RTX não foi associado a efeitos adversos relacionados à infusão, devido ao pré-tratamento realizado. A avaliação dos efeitos colaterais em pacientes com LES que recebe-

ram RTX é dificultada pela possibilidade desses efeitos também poderem ser causados pela própria doença ou pelo uso concomitante de outros imunossuppressores.⁽²⁵⁾

Atesta-se, porém, uma considerável controvérsia quando estudos randomizados não apontam resultados superiores do uso do RTX, mesmo quando a prática clínica mostra dados positivos. Merrill et al. analisaram 257 pacientes, que foram distribuídos aleatoriamente, numa proporção de 2:1, para receber RTX (1.000mg) ou placebo nos dias 1, 15, 168 e 182. O tratamento adjuvante ao RTX foi uniformemente distribuído entre azatioprina, micofenolato mofetil e metotrexato. Não foram observadas diferenças entre o placebo e o RTX, destacando-se apenas um efeito benéfico do RTX nos subgrupos afro-americanos e hispânicos. A segurança e a tolerabilidade foram semelhantes em pacientes que receberam placebo e aqueles recebendo RTX.⁽²⁶⁾

Rovin et al. estudaram a eficácia e a segurança do RTX em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em pacientes com nefrite lúpica tratados concomitantemente com micofenolato e corticosteroides. Foram avaliados 144 pacientes, sendo estes randomizados 1:1 para receber RTX (1.000mg) ou placebo nos dias 1, 15, 168 e 182. Foram realizadas biópsias renais na semana 52. Embora a terapia com RTX tenha levado a reduções mais acentuadas dos níveis de anti-dsDNA e C3/C4, não se observaram melhores resultados clínicos após 1 ano de tratamento. As combinações de RTX com micofenolato e corticosteroides não resultaram em qualquer sinal de segurança adicional e nem em resultados inéditos.⁽²⁷⁾

Levantamento dos pacientes que receberam RTX para nefrite lúpica realizado por Díaz-Lagares et al. consistiu em 164 pacientes com o diagnóstico de nefrite lúpica confirmada por meio da biópsia, sendo 145 mulheres e 19 homens, com idade média de 32,3 anos. O RTX foi administrado em combinação com corticosteroides em 162 pacientes e agentes imunossuppressores em 124 pacientes; destes, 58 foram tratados com ciclofosfamida e 55 com micofenolato. No 6º e 12º mês, as taxas foram, respectivamente, de 27% e 30% de resposta completa; 37% e 40% de resposta parcial; e 36% e 30% de nenhuma resposta. Observou-se melhora significativa na proteinúria de 24 horas (4,41g de base *versus* 1,31g pós-tratamento; $p=0,006$), albumina sérica (2,8g de base *versus* 3,6g pós-tratamento; $p<0,001$) e relação proteinúria/creatininúria (de 421,94g de base/mmol para 234,98g de base/mmol pós-tratamento; $p<0,001$). Uma melhora significativa da resposta foi encontrada em pacientes com o tipo III de nefrite lúpica em comparação com aqueles com tipo IV e V ($p=0,007$ e $0,03$, respectivamente). A síndrome nefrótica e a insuficiên-

cia renal, no momento da administração do RTX, previu uma pior resposta ($p=0,001$ e $0,024$, respectivamente). Neste estudo, o RTX demonstrou ser uma opção eficaz para pacientes com nefrite lúpica, especialmente aqueles refratários ao tratamento padrão ou que experimentam um novo surto após tratamento imunossupressor intensivo.⁽²⁸⁾

Em recente editorial, Scheinberg discute a controvérsia entre os resultados obtidos por meio de estudos randomizados no uso do RTX na nefrite lúpica e a prática clínica, sugerindo que, ao invés de ser falha da medicação, talvez seja falha no desenho do protocolo. Ele destacou-se que a heterogeneidade das formas de apresentação do LES, a gravidade e a influência de etnia dificultam o delineamento de estudos clínicos, impedindo, dessa forma, a viabilização de estudos com amostras maiores e significância estatística para novas terapias. Além disso, muitos desses estudos excluem indivíduos com manifestações mais graves, renais e do sistema nervoso central, para não expor esses pacientes a possíveis riscos.⁽²⁹⁾

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo encontra-se em seu modelo retrospectivo. No entanto, deve-se considerar que contém um número razoável de casos e que fornece uma visão da utilização dessa terapêutica em LES na prática clínica, assim como uma revisão da literatura, sugerindo que o RTX pode trazer benefícios aos pacientes com LES, com tolerabilidade boa e efeitos colaterais brandos.

CONCLUSÃO

Os autores visaram, com a divulgação destes resultados, contribuir para a utilização de tratamentos eficazes para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico refratários ao uso de medicamentos convencionais, buscando novas alternativas de tratamento, que possam garantir melhor qualidade de vida a eles.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira M, Salgueiro AB, Estrada J, Ramos J, Ventura L, Vale MC, et al. Lúpus eritematoso sistêmico. *Acta Med Port.* 2008;21(2):199-204.
2. Fiorina P, Sayegh MH. B cell-targeted therapies in autoimmunity: rationale and progress. *F1000 Biol Rep.* 2009;1:39-43.
3. Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ. B cells are required for lupus nephritis in the polygenic, Fas-intact MRL model of systemic autoimmunity. *J Immunol.* 1999;163(7):3592-6.
4. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med.* 1999;189(10):1639-48.
5. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol.* 2001;2(9):764-6.
6. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18(9):767-76.
7. Lima SM, Giorgi RD. Agentes biológicos – principais indicações em Reumatologia. *Temas de reumatologia clínica.* 2008;9(3):81-6.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
9. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2580-9.
10. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673-7.
11. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572-81.
12. Vital EM, Dass S, Buch MH. Rituximab responses in systemic lupus erythematosus explained by B cell biomarkers. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3038-47.
13. van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E, Sundelin B, Osterborg A, Jacobson SH, et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(6):423-7.
14. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2673-7.
15. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90(6):2188-95.
16. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63(8):803-43. Review.
17. Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (Mabthera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004; 8(37):iii, ix-xi, 1-82. Review.
18. Cranney A, Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis: a guide to optimum management. *Treat Endocrinol.* 2002;1(5):271-9. Review.
19. Landeiro L, Almeida Cal FP, Cerqueira TS, Frempong RF, Santo TM, et al. Depleção de célula B no tratamento de citopenias auto-ímmunes B-Cell depletion in the treatment of autoimmune cytopenias. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(2):102-5.
20. Scheinberg M, Hamerschlag N, Kutner JM, Ribeiro AA, Ferreira E, Goldenberg J, et al. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1):65-9.
21. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax.* 2000;55(2):159-66. Review.
22. Lim SW, Gillis D, Smith W, Hissaria P, Greville H, Peh CA. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J.* 2006;36(4):260-2. Review.
23. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Recurrent diffuse alveolar haemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus: long-term benefit of rituximab. *Lupus.* 2012;21(10):1124-7.
24. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus.* 2012;21(10):1063-76.
25. Sato EI. Rituximabe no tratamento de lúpus eritematoso sistêmico – revisão da literatura. *Sinopse de Reumatologia.* 2007;9(1):22-4.
26. Merrill JT, Newwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC,

- et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.
27. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.
28. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA; UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):357-64.
29. Scheinberg MA. Lupus clinical trials: medication failure or failure in study design. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(5):410-1.