



## DISCUSSÃO DE CASOS CLÍNICOS

## Comentário ao artigo: Infliximab para o tratamento de doentes com sarcoidose, a experiência portuguesa

### Comment to the article: Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience

O tratamento da sarcoidose engloba uma série de diferentes factores que advém da variedade da sua apresentação clínica, envolvimento orgânico e evolução<sup>1</sup>. Após o diagnóstico, a primeira deliberação relativamente ao tratamento é decidir que doentes tratar, uma vez que uma significativa percentagem não necessita de tratamento farmacológico. De facto, cerca de metade dos doentes com sarcoidose apresentam uma resolução espontânea da doença<sup>1,2</sup>. As principais indicações para um tratamento sistémico incluem o envolvimento cardíaco, neurológico, laríngeo, oftalmológico ou renal, doença pulmonar com alterações funcionais significativas, lúpus pérmio ou hipercalemia marcada<sup>2,3</sup>. Os corticóides são geralmente a primeira opção, associando-se habitualmente a uma resposta favorável, com indução da remissão da doença. No entanto existem casos refractários, noutras circunstâncias os doentes têm necessidade de tratamentos longos ou com altas doses e noutras situações ainda existe intolerância aos efeitos secundários. Nestes doentes, o uso concomitante de imunossuppressores de forma a aumentar a eficácia ou como agentes que permitam uma diminuição da dose de corticóide, deverá ser considerada<sup>1,4</sup>. O metotrexato em doses baixas e a azatioprina são os imunossuppressores mais usados e dos quais se têm uma maior informação no contexto da sarcoidose, estando indicados nestas circunstâncias<sup>4</sup>. No entanto, existem doentes nos quais a doença persiste apesar desta abordagem terapêutica ou apresentam toxicidade aos imunossuppressores. Nestes casos, um agente anti-TNF-alfa poderá ser considerado, constituindo esta a razão mais frequente da prescrição deste fármaco na sarcoidose<sup>5,6</sup>.

Três agentes anti-TNF-alfa encontram-se aprovados para uso na artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase, principalmente pelo seu efeito anti-inflamatório. Enquanto o infliximab e o adalimumab são anticorpos monoclonais direccionados contra o TNF-alfa, o etanercept é uma antagonista do receptor TNF<sup>5,6</sup>. O TNF-alfa têm uma importante actividade pró-inflamatória, no recrutamento de células inflamatórias e na activação e formação do granuloma, o que faz com que o seu uso terapêutico tenha uma base racional plausível<sup>7</sup>. Para além

da descrição de casos clínicos isolados e séries com um número limitado de doentes, foram publicados dois ensaios randomizados e duplamente cegos que evidenciaram benefício de fármacos anti-TNF-alfa na sarcoidose<sup>8,9</sup>. No entanto, noutro estudo o etanercept não conseguiu demonstrar qualquer eficácia em doentes com sarcoidose<sup>10</sup>. Embora existam alguns casos clínicos a descrever uma boa resposta ao adalimumab, existe no entanto pouca evidência publicada a sustentar o seu uso<sup>11</sup>. Baseados nos dados correntes da literatura, o infliximab parece ser o agente anti-TNF preferencial para o tratamento da sarcoidose. M. Aguiar et al. descreve dez doentes com diferentes formas de apresentação clínica tratados com infliximab. Este artigo fornece informação adicional relativamente às problemáticas mais relevantes relacionadas com a prescrição de anti TNF alfa na sarcoidose, como a sua eficácia, dose e duração do tratamento, toxicidade, o seu papel na abordagem terapêutica e que fenótipos poderão ter uma melhor resposta<sup>12</sup>. Todos os doentes descritos não tinham previamente respondido aos corticóides ou a outras drogas convencionais ou ainda tinham apresentado efeitos secundários inaceitáveis, o que está de acordo com a prática preconizada. Relativamente à eficácia, Baughmann et al. em 2006 descreveu um ensaio randomizado, duplamente controlado com placebo, em que 135 doentes com sarcoidose pulmonar crónica receberam placebo ou infliximab nas doses de 3 ou 5 mg/kg. Todos os doentes estavam medicados com corticoterapia e/ou imunossuppressores. Após 24 semanas e cinco tratamentos com infliximab ou placebo, o principal objectivo do estudo foi alcançado ao observar-se um aumento significativo na Capacidade Vital Forçada (CVF) da ordem dos 2,5% no braço do infliximab. Adicionalmente foi igualmente observada uma diminuição dos infiltrados reticulonodulares pulmonares em cerca de 26%. Curiosamente, os doentes com doença mais grave aparentaram uma melhor resposta ao infliximab, uma vez que a melhoria na CVF excedeu os 3%. Este resultado foi igualmente observado noutro estudo randomizado e controlado com placebo, em fase II, realizado em 2006 com inclusão de 19 doentes com sarcoidose com envolvimento torácico, nos quais os doentes com menor CVF inicial tratados com 5 mg/kg de infliximab, e monitorizados

nas semanas 0 e 2 e em período de fase aberta nas semanas 6, 14 e 19 tinham uma melhoria de 6% no valor absoluto de capacidade vital<sup>9</sup>. Além da informação relativa à sarcoidose pulmonar, existem vários relatos e séries de casos que sugerem a eficácia do TNF-alfa na sarcoidose extratorácica. Efectivamente, vários casos clínicos descrevem que o infliximab foi eficaz nomeadamente na neurosarcoidose e sarcoidose cutânea, incluindo no lúpus perneo<sup>13,14</sup>. O infliximab foi igualmente descrito como tendo sido eficaz no tratamento da doença ocular refractária numa série de casos com envolvimento ocular crónico, onde outras drogas tinham previamente falhado, incluindo nestas o etanercept<sup>15</sup>. No ensaio descrito por Baugmann et al, a maioria dos doentes apresentavam doença extrapulmonar, tendo sido a melhoria clínica igualmente significativa<sup>9</sup>. John Doty et al descreveu dez doentes com diferentes tipos de envolvimento extratorácico nos quais nove tiveram uma resposta objectiva ao infliximab, após falência prévia do tratamento convencional<sup>13</sup>. Os resultados descritos por M. Aguiar et al. no artigo que comentamos estão de acordo com o referido anteriormente, dado que cinco doentes com sarcoidose cutânea tiveram uma resposta objectiva e dois em três doentes com neurosarcoidose tiveram igualmente uma resposta favorável com o infliximab. Todos os doentes descritos tinham doença torácica, tendo oito melhoria e quatro resolução completa da doença. No entanto, dado que a maioria dos doentes apresentavam doença pulmonar ligeira, é impossível descortinar se o efeito terapêutico foi mais significativo em doentes mais graves, embora um doente com estágio IV apresentasse uma melhoria significativa.

No ensaio descrito por Baugmann et al, os doentes foram randomizados a tomar 3 ou 5 mg/kg de infliximab, tendo a resposta sido idêntica em ambas as doses quer na doença pulmonar quer na extratorácica<sup>9</sup>. No entanto existem relatos de uma melhor resposta com doses mais elevadas, quer seja através da redução do intervalo de prescrição ou através de um aumento da dose de infliximab. Por outro lado, a duração adequada do tratamento num doente que apresenta uma boa resposta mantém-se em discussão. Para além do risco, a frequência de episódios de recaída após a suspensão da terapêutica mantém-se desconhecida. Existem casos em que o infliximab se torna uma terapêutica de manutenção. Noutros casos, após a descontinuação da terapêutica com infliximab, o retorno dos sintomas poderá ser o sinal da necessidade da reintrodução do fármaco. Na série a que se reporta o artigo que comentamos, a dose usada foi de 5 mg/Kg e quando os doentes toleraram a terapêutica, a duração foi de um ano. Dado que o principal objectivo do artigo era a descrição da eficácia do infliximab num grupo de doentes com sarcoidose, não existe informação relevante referente ao ocorrido após a cessação da terapêutica, excepto a menção de dois casos em que é descrito um seguimento de dezoito meses sem necessidade de reintrodução da terapêutica.

A toxicidade eventual provocada pelo infliximab inclui reacções alérgicas em cerca de 5% dos doentes<sup>1,8</sup>. No entanto o efeito secundário mais relevante relaciona-se com o maior risco de desenvolver infecções oportunistas, tendo todos os doentes de fazer o despiste de tuberculose ou tuberculose latente. M. Aguiar et al descreveu globalmente uma boa tolerância ao infliximab, com excepção de um doente que desenvolveu pneumonite organizativa. Todos os doentes tinham teste de tuberculina negativo e realizaram broncofibroscopia no sentido da exclusão de tuberculose. Este último procedimento é controverso, não sendo recomendado em doentes sem quadro clínico ou alteração imagiológica

sugestivos de tuberculose. Na altura em que estes doentes foram tratados, o uso do teste de tuberculina na investigação de tuberculose latente era o método de escolha, devendo no entanto actualmente, o doseamento do interferão gama complementar o teste tuberculínico em dois passos<sup>16</sup>.

Embora o papel da terapêutica anti-TNF-alfa na sarcoidose ainda não esteja definida, a demonstração do envolvimento da via TNF-alfa na inflamação granulomatosa e na progressão da doença, adiciona-se à evidência descrita relativamente à sua eficácia. O infliximab pode ser considerado nos casos refractários à terapêutica habitual ou na existência de toxicidade farmacológica. No entanto, esta abordagem necessita de um maior suporte de evidência clínica, não só em relação à eficácia e quais os doentes a tratar, mas também relativamente às doses apropriadas e ao tempo de tratamento adequado. Esta série de casos clínicos agora publicada contribui para um aumento de informação em todos estes parâmetros.

## Bibliografia

1. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31:501-18.
2. Keir G, Wells AU. Assessing Pulmonary Disease and Response to Therapy: Which Test? *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31:501-18.
3. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2153-65.
4. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary Sarcoidosis. *Allergy.* 2005;60:565-82.
5. Baughman RP. Tumor necrosis factor inhibition in treating sarcoidosis: the American experience. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2007;13:547-50.
6. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
7. Antoniu SA. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14:21-9.
8. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
9. Bossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:201-8.
10. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124:177-85.
11. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, et al. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2006;25:596-7.
12. Aguiar M, Marçal N, Mendes AC, et al. A. Infliximab for treating Sarcoidosis patients, Portuguese Experience. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2011;17:85-93.
13. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005;127:1064-71.
14. Rosen T, Doherty C. Successful long-term management of refractory cutaneous and upper airway sarcoidosis with periodic infliximab infusion. *Dermatol Online J.* 2007;13:14.
15. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2001;45:252-7.
16. Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, et al. ELISPOT-IFN-gamma assay instead of tuberculin skin test for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in rheumatic patients candidate to anti-TNF-alpha treatment. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1135-41.

A. Morais

Editor associado, Portuguese Journal of Pulmonology

Correio electrónico: amorais3@hotmail.com