Tópicos de interesse para o especialista

Conduta nas lesões cutâneo mucosas durante o uso dos agentes anti-TNF

Alexandre Carlos Gripp
Juliana Martins Leal

A terapia com medicamentos do grupo dos biológicos é uma estratégia atual que envolve o controle agressivo de uma miríade de doenças que se caracterizam por processos inflamatórios envolvendo diversos órgãos e sistemas do corpo humano. O reconhecimento de determinadas citocinas pró-inflamatórias permitiu a possibilidade de direcionar o tratamento contra tais alvos, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).

O TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória expressa pelos linfócitos e macrófagos, que desempenha papel chave na resposta imune, na defesa contra microorganismos e no processo inflamatório. 1 O TNF está no topo da cascata inflamatória e é responsável pela ativação dos linfócitos, estimulação da liberação de enzimas proteolíticas pelos macrófagos e produção de outras citocinas inflamatórias como as interleucinas^{6(IL 6),13(IL 13)}. Dois Agentes biológicos que inibem o TNF-alfa são considerados eficazes na redução da atividade e no controle de doenças refratárias a tratamentos convencionais.

Atualmente estão disponíveis, no mercado brasileiro, três agentes anti-TNF-alfa: infliximabe, etanercepte e adalimumabe.

O alto custo dessas drogas, o uso em nível hospitalar e o risco de infecções oportunistas permanecem como fatores limitantes

para sua utilização disseminada. Porém, conforme seu emprego é ampliado, observa-se um número crescente de reações adversas e paradoxais que devem ser compreendidas para que seu manejo correto seja instituído³.

Como reações cutâneas ao anti-TNF-alfa podemos citar reações de hipersensibilidade, infecções, desenvolvimento de neoplasias e enfermidades imunomediadas, essas últimas sendo melhor compreendidas no contexto de efeitos paradoxais.

Os efeitos paradoxais relacionados à terapia com os agentes anti-TNF-alfa se caracterizam pela indução durante o seu uso, de doenças que, a princípio, seriam combatidas por essas drogas. Postula-se que isso aconteça por um estímulo à liberação de interferon ou pela relação entre TNF-alfa e interferon tipo 1-alfa.

Foram descritos mais de 200 casos de psoríase induzida por anti-TNF-alfa, a maioria ocorrendo em portadores de artrite reumatóide, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal, artrite psoriásica, artrite idiopática juvenil, da própria psoríase, doença de Behçet e síndrome SAPHO. Não foram observadas diferenças entre sexos e idade, bem como fatores de risco relacionados. A média de aparecimento das lesões cutâneas foi de 10 meses de uso dos medicamentos anti-TNF-alfa, embora as lesões possam surgir a qualquer momento ao longo do tratamento. A psoríase induzida pelos anti-TNF-alfa apresenta-se, morfológicamente, de três formas principais: pustulosa, em placas e gutata. A primeira é mais comum na topografia palmo-plantar e pode se acompanhar de lesões ungueais.

O infliximabe e o adalimumabe levam ao surgimento de psoríase “de novo” enquanto o etanercepte leva à uma piora da psoríase pre-existente de maneira mais frequente.

A conduta adotada em cada circunstância, nesses casos de efeitos paradoxais, é variável e deve sempre ser individualizada. O tratamento dependerá da intensidade do quadro clínico e pode se constituir em suspensão do anti-TNF, em mudança de classe de imunobiológico, em uso concomitante ou isolado de imunossupressores como a ciclosporina, na associação de tratamento tópico ao esquema terapêutico inicial, dentre outros.

As figuras do caso 1 mostram um paciente portador de doença de Crohn e que durante o uso de infliximabe apresentou lesões peri

e retro-auriculares eritêmato-descamativas caracterizadas como psoríase.

Caso 1

O caso número 2 consiste em uma paciente feminina de 17 anos, portadora de doença de Crohn refratária ao tratamento convencional com prednisona, azatioprina e metotrexato, sendo portanto indicado início de infliximabe associado à mesalazina. A paciente tornou-se assintomática após 2 meses do início do agente anti-TNF- α além de terem sido observados normalização do íleo e reto com cicatrização da mucosa intestinal na colonoscopia realizada após 5 meses do início do tratamento. Porém, no mesmo período de 5 meses quando foi realizada a colonoscopia, teve início de erupções pruriginosas na pele cuja biópsia revelou serem lesões de psoríase provavelmente induzidas por altas doses de infliximabe. Visto que após a suspensão de uma dose de infliximabe a paciente apresentou recidiva da diarreia acompanhada de febre, optou-se pela substituição por adalimumabe e re-introdução do metotrexato com melhora clínica significativa tanto para a doença de base quanto para o efeito paradoxal.

O tratamento com anti-TNF- α também tem sido associado ao aparecimento de anticorpos anti-nucleares, anti-DNA, anti-cardiolipina e anti-histona. Esses casos podem cursar com ausência de sinais e sintomas de lúpus eritematoso ou outras collagenoses mas, mais raramente, se associam a quadros clínicos definidos de uma collagenose, porém com presença de lesões cutâneas sem comprometimento renal ou neurológico.

As afecções cutâneas mais observadas nesses casos são rash ma-

Caso 2

Caso 2 apos suspensao do infliximabe

lar, rash máculo-papular com prurido e fotossensibilidade, que ocorrem de forma mais frequente com o uso de infliximabe e etanercepte e acometem predominantemente mulheres na quinta década de vida.

O terceiro caso se relaciona à uma paciente do sexo feminino de 22 anos portadora de artrite reumatóide em uso de infliximabe há 2 anos que relatou surgimento de machas avermelhadas nas regiões malares com aumento progressivo e edema local, quadro este que piorava com a exposição solar. A mesma foi submetida à biópsia cutânea, que foi compatível com lúpus eritematoso e apresentou Fator anti-nuclear reagente de padrão nuclear pontilhado grosso de 1:5120, juntamente com velocidade de hemossedimentação de 156 mm. Diante da forte suspeita de lúpus eritematoso induzido por infliximabe, o agente anti-TNF-alfa foi suspenso, iniciado corticóide tópico em aplicação única diária associado a medidas de fotoproteção.

Caso 3

O caso 4 diz respeito à uma paciente feminina, de 50 anos, portadora de artrite reumatóide em tratamento com etanercepte há 2 anos devido à resposta terapêutica discreta com methotrexato, sulfassalazina e corticosteróides. A paciente observou acentuação de cicatrizes nos membros inferiores com surgimento de lesões nodulares e dolorosas nas faces anteriores das pernas. Relatou também aumento do volume da região cervical e sensação de compressão

no local. Foi submetida à biópsia cutânea de um dos nódulos das pernas que revelou granulomas não caseosos compostos de histiócitos e células gigantes na derme e hipoderme, além de tomografia computadorizada de tórax evidenciando linfonodomegalias peri-hilares e dosagem de enzima conversora de angiotensina de 61. Sob a suspeita de sarcoidose como efeito paradoxal do etanercepte, o mesmo foi suspenso e iniciou-se corticoterapia oral com melhora das lesões cutâneas após 1 mês.

Caso 4

No caso 5 observamos uma paciente feminina de 55 anos, portadora de psoríase cutâneo-articular em uso de methotrexato associado a etanercepte que apresentou nódulos subcutâneos difusos, mas predominantes nos membros inferiores, pouco dolorosos. Havia ainda dispnéia, anemia e leucopenia. A paciente foi submetida à biópsia cutânea que revelou paniculite lobular, com formação de granulomas sarcóidicos compatível com sarcoidose profunda. Após 7 dias da suspensão do etanercepte houve diminuição espontânea dos nódulos subcutâneos e melhora dos sintomas respiratórios e do estado geral. Após 15 dias da suspensão do etanercepte observou-se desaparecimento total das lesões cutâneas e regressão completa dos sintomas sistêmicos.

Outro efeito paradoxal observado é a ocorrência de vasculite, cuja incidência varia de 0,02 a 3,9%. Vasculite leucocito-clástica é o tipo mais comumente observado durante tratamento com inibidores de TNF.

Caso 5

Em um estudo publicado no *Modern Rheumatology* em 2010 com 113 pacientes que apresentaram vasculite em vigência dos anti-TNF, observou-se uma distribuição percentual de 52% com uso de etanercepte, 42% com infliximabe, 4% com adalimumabe e 2% classificados como outros. O adalimumabe é o biológico da classe dos anti-TNF-alfa que menos se relaciona a efeitos colaterais, provavelmente por ser um anticorpo totalmente humano.

Em geral, a suspensão do anti-TNF leva a resolução clínica da vasculite porém pode ser necessário a introdução de corticóides ou imunossupressores.

O sexto caso apresenta uma paciente feminina de 57 anos, portadora de doença de Crohn (forma fistulizante) há 9 anos, em remissão com o uso de azatioprina, mesalazina e infliximabe associados. Relato de lesões purpúricas palpáveis, dolorosas e pruriginosas nos membros inferiores após a infusão do infliximabe, cuja biópsia revelou tratar-se de vasculi-

Caso 6

te leucocitoclástica. Foram prescritos anti-histamínicos e corticóide sistêmico e, com a suspensão do infliximabe obteve-se resolução completa das lesões cutâneas. Foi introduzido adalimumabe para controle da doença de base.

O caso 7 consiste em uma paciente feminina de 64 anos, portadora de psoríase articular em tratamento com etanercepte há 2 anos. Fez uso de anti-inflamatório para odinofagia e evoluiu nas 48 horas posteriores com pápulas eritemato-pruriginosas disseminadas com posterior transformação em máculas violáceas extensas disseminadas sugerindo vasculopatia trombótica ou meningococemia. Durante a internação, ela foi submetida à antibioticoterapia de amplo espectro juntamente com a suspensão do etanercepte. Visto laudo histopatológico de uma lesão cutânea ter revelado tratar-se de vasculopatia trombótica, foi iniciada anticoagulação com heparina e realizada pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias.

O infliximabe é uma droga que pode ser usada no tratamento da hidrosadenite supurativa e já existem relatos de seu uso para o tratamento da acne conglobata. Portanto, a ocorrência de lesões acneiformes também pode ser interpretada como efeito paradoxal.

Caso 7

No caso 8 relatamos um paciente masculino de 25 anos, portador de doença de Crohn em uso de infliximabe, que já apresentava lesões pustulosas na face desde a adolescência mas observou piora após o início do agente anti-TNF-alfa.

Algumas outras manifestações cutâneas também foram observadas nesse contexto, tais como vitiligo, alopecia areata, policon-

drite, polimiosite, dermatomiosite, esclerodermia, granuloma anular, pênfigo, dentre outras.

Os casos acima foram exemplos de como cada conduta deve ser individualizada no manejo dos efeitos paradoxais dos agentes anti-TNF-alfa. A populariza-

Caso 8

ção do uso dessa nova classe de medicamentos deve preparar seus prescritores tanto para os efeitos colaterais quanto para os efeitos paradoxais relacionados à terapia.

E por fim, a despeito de todos os benefícios esperados com o advento dos biológicos na prática médica atual, sua indicação ainda deve ser criteriosa de maneira que os princípios da não maleficiência sejam respeitados e de forma que a terapêutica nunca seja mais prejudicial ao estado de saúde do paciente do que a própria doença de base.

Referências bibliográficas

1. MARTINS; ANDRADE, 2005; DÁVILA; GAMARRA; Bogotá, 2006.
2. MARTINS; ANDRADE, 2005; SCHEINBERG, 2005b; KRAYCHETE; CALSANS; VALENTE, 2006; CRUVINEL; MESQUITA JUNIOR; ARAÚJO, 2008.
3. Viguier M, Richette P, Bachalez H, Wending D, Aubin F.
4. Paradoxal adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol*.
5. 2009; 5: 421-31.