



Revista Portuguesa de Pneumologia

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia
Portugal

Aguiar, M.; Marçal, N.; Mendes, A.C.; Bugalho de Almeida, A.
Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central
Revista Portuguesa de Pneumologia, vol. 17, núm. 2, marzo-abril, 2011, pp. 85-93
Sociedade Portuguesa de Pneumologia
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169722524009>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Rev Port Pneumol. 2011;17(2):85-93



revista portuguesa de
PNEUMOLOGIA
portuguese journal of pulmonology
www.revportpneumol.org

SÉRIE DE CASOS

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

M. Aguiar*, N. Marçal, A.C. Mendes e A. Bugalho de Almeida

Serviço de Pneumologia 1, Hospital de Santa Maria, CHLN, EPE, Lisboa, Portugal

Recebido em 27 de Novembro de 2009; aceite em 2 de Outubro de 2010

PALAVRAS-CHAVE

Sarcoidose;
Infliximab

Resumo

Apesar de tratamento agressivo e atempado, a Sarcoidose pode ser, progressiva e bastante debilitante. O papel do factor de necrose tumoral e dos granulomas é ambíguo. Por um lado a sua presença é necessária para a da inflamação granulomatosa, sendo, portanto, o seu antagonista um tratamento de doentes com sarcoidose; por outro lado e para outras situações, o aparecimento dessa patologia em doentes submetidos a Infliximab.

O Infliximab foi por nós utilizado no tratamento de doentes com sarcoidose em resposta à corticoterapia ou a outras terapêuticas convencionais ou que tinham secundários inaceitáveis a essa terapêutica. A dose inicial foi de 5 mg/kg e as subsequentes foram administradas na 2.ª semana, na 6.ª semana e depois de um ano de 8 em 8 semanas.

Dez doentes com diagnóstico de sarcoidose por biopsia, iniciaram com o fármaco. Destes cinco eram homens e cinco mulheres, com uma idade variando a idade entre 28 e 63 anos. Três doentes apresentavam sintoma nervoso central, dois, cirrose hepática, uma inflamação granulomatosa já submetida a múltiplas cirurgias, uma com envolvimento pulmonar, uma, com lúpus pérmio desfigurante e dois, com nódulos cutâneos desfigurantes.

KEYWORDS

Sarcoidosis;
Infliximab

outra por aparecimento de pneumonia organizativa durante o tratamento. Os doentes desenvolveram anticorpos anti-histonas durante o tratamento. O Infliximab parece ser eficaz no tratamento de doentes com sarcoidose. Os doentes desenvolvem efeitos secundários ao regime terapêutico habitual e os efeitos secundários dos agentes imunossupressivos. No entanto é necessário manter uma vigilância estreita dos doentes para identificar rapidamente efeitos secundários que possam

© 2009 Publicado por Elsevier España, S.L. em nome da Sociedade Portuguesa de
Todos os direitos reservados.

Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience

Abstract

Despite aggressive treatment, sarcoidosis may be debilitating and progressive. The role of tumor necrosis factor (TNF)- α in the genesis of granulomas is ambiguous. It has been suggested that TNF- α is involved in the formation and maintenance of granulomatous inflammation and inhibition of TNF- α may be useful. TNF- α has therefore been used with success in the treatment of patients with Crohn's disease. However, reports of onset of sarcoidosis in patients in treatment for Crohn's disease have been published. In this case, the patient had no outbursts before submission to this therapy.

We used Infliximab in the treatment of patients with sarcoidosis who had not responded to corticosteroids and other conventional drugs or developed unacceptable side effects on these drugs. The initial dose was 5mg/Kg body weight and subsequent doses were given at weeks 2, 4 and then every other 8 weeks for a total period of one year.

We treated ten patients with biopsy proven sarcoidosis, five men and five women, with a mean age of 47.1 years ranging from 28 to 63 years of age. Three patients had no symptoms, two had hepatic cirrhosis, one had granulomatous inflammation of the parotid gland and had already been submitted to many surgeries, one had severe skin involvement (stage III), one had disfiguring lupus pernio and two presented with pulmonary nodules. In four patients the dosage of corticosteroids or other immunosuppressants was suspended, in three the dosage was reduced and in one, corticosteroids were replaced by Infliximab therapy. In five of the patients there was a significant improvement of neurological symptoms, in two patients with neurological symptoms displayed a complete recovery, in one patient a significant improvement of vision deficit enabling her to read again. Two patients were on corticosteroid therapy, one due to lack of improvement of neurological symptoms and one due to the onset of organizing pneumonia spawned by Infliximab. Two patients had no antibodies during treatment.

Infliximab seems effective in treating patients who are either refractory to a standard regimen of corticosteroids and immunosuppressive agents or with Influximab, should be under tight surveillance in order to quickly identify adverse effects.

© 2009 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedade Portuguesa
All rights reserved.

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

sarcoidose e com a respectiva confirmação histológica. A decisão de iniciar esta terapêutica teve por base os doentes apresentarem sarcoidose resistente aos tratamentos instituídos ou terem desenvolvido efeitos secundários graves ao tratamento instituído, nomeadamente diabetes, obesidade, síndrome depressivos, comportamentos psicóticos, hipertensão arterial (HTA) e osteoporose.

Todos os doentes foram submetidos a Teste de Mantoux e broncofibroscopia de forma a excluir infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

O Infliximab foi administrado em regime de ambatório, no Hospital de Dia do Serviço de Pneumologia 1, numa dose inicial de 5 mg/Kg de peso e as administrações subsequentes foram realizadas na 2.ª semana, na 6.ª semana e depois de 8 em 8 semanas durante o período de um ano.

Na maioria dos doentes a corticoterapia e outros imunossuppressores foram reduzidos ou descontinuados.

Resultados

Doente n.º 1

Mulher de 54 anos, raça branca, com diagnóstico de lúpus pérmio da face aos 23 anos. Aos 39 anos (1991) foi feito o diagnóstico de sarcoidose pulmonar estágio II. Nesta altura, sem sintomas respiratórios, as provas de função respiratória eram normais à excepção de DLCO-74 mmol/min/kPa, pelo que iniciou tratamento com resiquina para doença cutânea.

Em 1992, observou-se um agravamento da doença cutânea com necessidade de fazer corticoterapia, uma vez que as lesões eram exuberantes e condicionavam alguma exclusão social. Houve uma melhoria discreta após tratamento.

Permaneceu em vigilância na consulta e foi medicada, com ciclos de corticoterapia, quando havia agravamento geral, com melhoria do ponto de vista respiratório e funcional e, com resiquina, quando havia agravamento cutâneo mais acentuado.

Em 2004 houve agravamento radiológico e funcional mas com estabilidade clínica e, nessa altura, ponderando

os efeitos secundários como HTA, depressivo, optou-se pela vigilância.

Em Março de 2006 iniciou queixas de esforços, queixas algicas das pequenas articulações, importante agravamento do lúpus com febre, revelava aumento das adenopatias, broncovascular e bronquiectasias. Nestas condições foi realizado o teste laboratorialmente enzima de conversão de angiotensina -148 U/L, gasometria a ar ambiente com pH 7,38, PaO₂ de 67mmHg. As provas de função respiratória revelaram DLCO-55 mmol/min/kPa e DLCO/VA-55 mmol/min/kPa.

Iniciou terapêutica com azatioprina levando a um agravamento da HTA, com necessidade de medicação e também da obesidade (87Kg para 90Kg). Optou por iniciar Infliximab.

Houve nesta altura um importante agravamento hepático, (ALT-7xN, AST-4xN, Gama-GT-10xN) razão pela qual foi suspensa azatioprina e prednisolona e Infliximab, com normalização das enzimas.

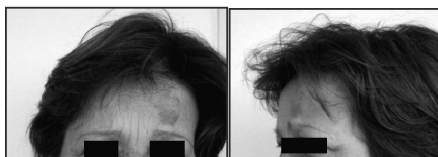
Após 5 ciclos de Infliximab a doente apresentou melhores esforços e constatou-se uma melhoria do lúpus pérmio e das placas cutâneas (fig. 1A e 1B) com uma diminuição do tamanho das adenopatias. A ar ambiente apresentava um PaO₂ de 75mmHg e as provas de função respiratória revelavam DLCO-68 mmol/min/kPa e DLCO/VA-68 mmol/min/kPa.

A doente completou 12 ciclos e manteve-se estável 18 meses sem qualquer terapêutica.

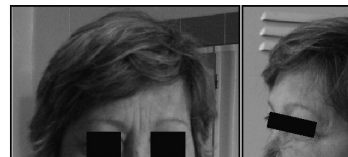
Doente n.º 2

Doente de 51 anos, sexo masculino, com diagnóstico de sarcoidose com 10 anos. Nesta altura do diagnóstico apresentava estágio I, cutâneo e hepático. As lesões eram nódulos exuberantes e desfigurantes no palpebral, asa do nariz e extremidade da orelha. Na vista hepática havia a salientar hepatomegalia da AST (2xN), ALT (3xN) e Gama-GT (10xN).

A



B



elevada e radiologicamente havia adenopatias hilares bilaterais e no espaço retro-cava e pré-traqueal. As provas de função respiratória apresentavam diminuição da DLCO (75 mmol/min/kPa).

Foi medicado com deflazacort que cumpriu de 1993 a 2007 de forma quase contínua, sendo a dose mínima eficaz 30 mg alternando com 15 mg/dia. Durante este período desenvolveu cataratas subcapsulares, padrão de alteração do comportamento com comportamentos agressivos com necessidade de internamento e hiperuricemia de difícil controlo.

Desde 2007 passou a ser seguido na nossa consulta apresentando, na altura sob corticoterapia (deflazacorte 15/30 mg/dia), TC torácica sobreponível ao início da doença, nódulos cutâneos múltiplos nos dedos, nariz, cotovelos, intercalados com tofos gotosos, ambos desfigurantes e incapacitantes para a sua actividade profissional. Apresentava ainda lesões de lúpus pério e também placas cutâneas no dorso e face. Referia artralrias difusas mais acentuadas nas pequenas articulações. Laboratorialmente mantinha alteração das provas de função hepática, ECA elevada e ácido úrico oscilando entre 10,5 e 11 mg/dL; apesar da terapêutica quase contínua com colchicina, anti inflamatórios não esteróides e alopurinol.

Dado a cronicidade da doença, a profusão das lesões cutâneas e sua repercussão profissional e social e a dependência de corticóides, com resultados insuficientes, o doente foi proposto para terapêutica com Infliximab.

Completo um ano de tratamento com Infliximab (9 ciclos), sem intercorrências e com excelente resposta: houve um desaparecimento total das placas cutâneas e desaparecimento de mais de 95% dos nódulos cutâneos com uma melhoria estética notável ao nível da face, braços e mãos. Do ponto de vista radiológico, resolução quase total mantendo apenas um aglomerado subcarinal e, laboratorialmente, normalização da ECA e transaminases e Gama-GT no limite superior da normalidade.

No entanto, não foi possível a redução da corticoterapia pela persistência da hiperuricemia. De realçar que o doente referiu agravamento da gota com a terapêutica com Infliximab traduzido por mais episódios de artrite gotosa e queixas algicas mais acentuadas.

Doente n.º 3

Doente de 60 anos, sexo masculino, r...
O diagnóstico de sarcoidose foi feito...
18 anos de evolução. Na altura do c...
envolvimento pulmonar estágio II...
volumosos, com cerca de 5cm de...
desfigurantes, que não permitiam...
também queixas de fadiga, associad...
ao esforço. Laboratorialmente havia...
e linfocitose (28%) no lavado bron...
provas de função respiratória aprese...
do índice de *Tiffenau* (74). O diagn...
confirmado por biopsia de um gânglio...

O doente foi submetido a terapêut...
e hidroxicloroquina, sem qualquer n...
de uma situação incapacitante, op...
com Infliximab.

O doente completou 11 ciclos...
intercorrências, com resolução t...
pulmonar e redução de 50% dos nód...
estes deixado de ser dolorosos. F...
da terapêutica com corticoterapia...
provas de função respiratórias nor...
deixou de referir queixas de fadiga.

Doente n.º 4

Doente com 45 anos, sexo masculi...
da doença. Aos 18 anos, por esplen...
a laparoscopia exploradora q...
revelando apenas adenopatias ab...
foi esplenectomizado. Aos 26 anos...
alterações na radiografia de tórax...
estádio II) que motivaram a reali...
com consequente diagnóstico d...
altura constatou-se também en...
(hepatomegalia e elevação das prov...
cutâneo (placas cutâneas dispersas...
linfáticos e de um nódulo etmoido-m...
queixas de cansaço de esforço, fadig...

Realizou múltiplos cursos de...
agravamento sempre após a susp...



Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

a outros fármacos: azatioprina, metotrexato e hidroxicloroquina. Antes de iniciar Infliximab encontrava-se dependente de deflazacorte 7,5mg/dia, mas apesar da terapêutica constatou-se evolução do envolvimento pulmonar para fibrose (estádio IV) (fig. 2A e 2B).

Iniciou tratamento com Infliximab devido à extensão e instabilidade da doença e também pela dependência da corticoterapia.

O doente completou 8 ciclos de Infliximab perfazendo um ano de tratamento e, apesar do doente referir uma melhoria subjectiva, esta não foi objectivada. Durante o período de terapêutica houve possibilidade de redução da corticoterapia para 3 mg/dia. Durante o decurso do tratamento constatou-se o desenvolvimento de autoanticorpos e anticorpos anti-histonas, sem sintomas associados.

Doente n.º 5

Doente com 63 anos, sexo masculino, com 8 anos de evolução da doença. Na altura do diagnóstico o doente encontrava-se assintomático mas com alteração persistente das provas de função hepática, levando à realização de biópsia que revelou numerosos granulomas epitelióides sem necrose. Nesta altura evidenciou-se também a presença de hepatoesplenomegalia, envolvimento hematológico (leucopenia, neutropenia e linfopenia) e envolvimento pulmonar estágio III (discreto padrão micronodular nos lobos superiores, inferiores e médio, com localização predominantemente peri-hilar e um discreto espessamento dos septos interlobulares no lobo inferior direito). A biópsia brônquica revelou a presença de granulomas epitelióides.

O doente realizou prova terapêutica com azatioprina, que suspendeu por agravamento de leucopenia e trombocitopenia, sem melhoria das provas de função hepática mas, apesar de tudo, com melhoria do padrão pulmonar.

Iniciou tratamento com Infliximab devido a cirrose hepática com uma evolução rápida e por falta de tratamento alternativo. O doente ainda não apresentava critérios para transplante hepático (fig. 3).

Completou 8 ciclos de terapêutica com Infliximab mantendo provas de função hepáticas flutuantes mas quase nunca nos valores normais e leucopenia e trombocitopenia persistentes. Desenvolveu anticorpos anti-histonas, autoanticorpos e anticorpos anti DS DNA, sem no entanto referir quaisquer sintomas de novo. A TC tóraco-abdominal revelou a resolução do envolvimento do parênquima pulmonar. salientando no entanto presença de hipertensão

compatível com envolvimento cardíaco. Foi submetido a corticoterapia em baixa dose.

Manteve-se assintomático até 2006 quando surgiu quadro caracterizado por parésia facial, tremor e ataxia da marcha, documentando envolvimento do sistema nervoso central. Foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN)-CE que revelou envolvimento da região hipotalâmica com extensão cisternal aos núcleos do tronco cerebral direito e região sub-calosa. Foi submetido a corticoterapia em alta dose nunca se tendo conseguido controlar as frequentes agudizações da doença. Foi submetido a parésia facial, disartria, diplopia e tremor, que condicionaram múltiplos internamentos. Foi submetido a pulsos de corticosteroides. Em 2007 iniciou terapêutica com azatioprina mantendo prednisolona a 60 mg/dia.

Foi enviado à nossa consulta em Fevereiro de 2008 devido à refractariedade da doença à terapêutica. Optou-se por suspender a azatioprina.

Após 3 ciclos e com redução da dose de prednisolona (50 mg/dia), o doente desenvolveu espondilodiscite a *Stafilococcus aureus*, tendo cumprido 42 dias de antibióticos intravenosos com resolução da infecção. Posteriormente reduziu a prednisolona para 20 mg/dia.

Após o 6.º ciclo o doente referiu diminuição de força nos membros inferiores de forma progressiva e quedas frequentes sem alteração do padrão pulmonar. Constatou-se, nesta altura, a existência de hipotensão postural grave (169,7 mmol/L). Após exclusão de causas secundárias considerámos tratar-se de uma desregulação central secundária à sarcoidose, tendo sido instituído o aumento da ingestão de sal e água. Voltaram a registar novos episódios de hipotensão postural e nem de diminuição da força muscular. Foi realizada RMN-CE demonstrando-se agora total envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e aspectos de atrofia da haste pituitária e região hipotalâmica.

Por queixas de hipotensão postural foi realizada ressonância magnética cardíaca que revelou envolvimento miocárdico pela sarcoidose.

Actualmente, após 11 ciclos de tratamento com Infliximab e corticóides (prednisolona 20 mg/dia), a hipotensão postural frequente manteve-se, assim como as queixas de dificuldade motora e o envolvimento pulmonar, mantendo-se a terapêutica com Infliximab e corticóides (prednisolona 20 mg/dia).

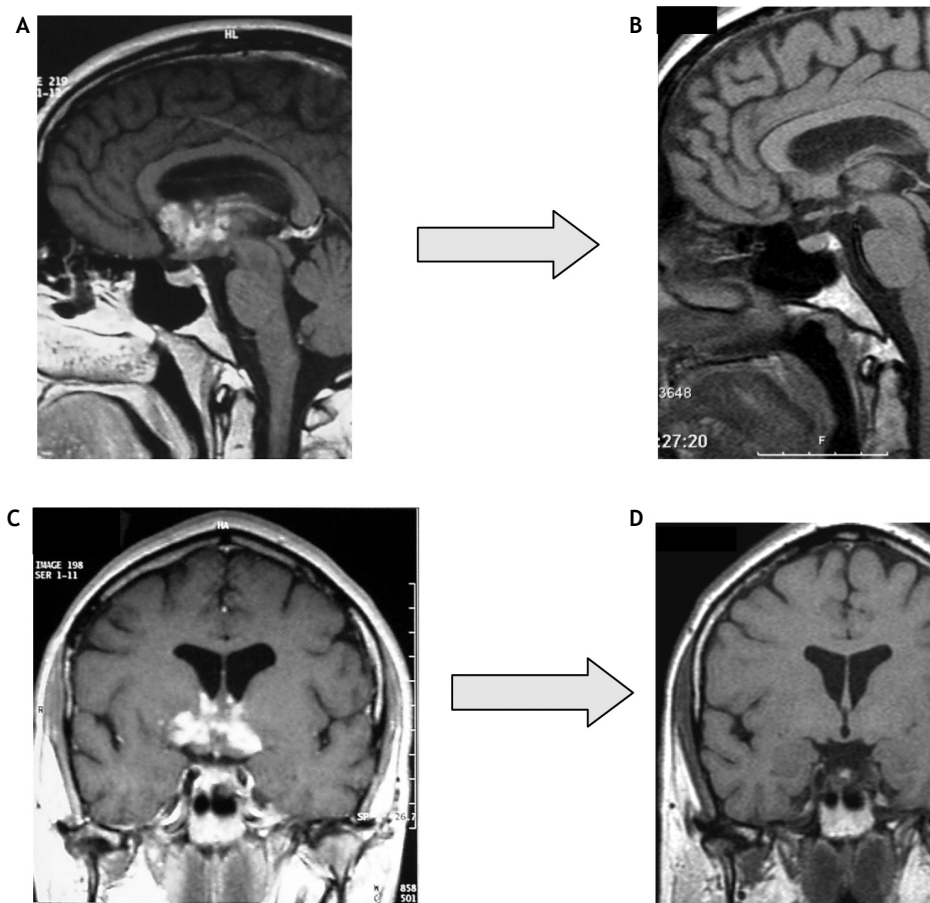


Figura 4 Envolvimento neurológico no doente n.º 6, antes (A e C) e após (B e D) o tratamento com Infliximab.

Doente n.º 7

Doente do sexo feminino, 36 anos, raça branca e doméstica, com diagnóstico de sarcoidose com 1,5 anos de evolução.

Antecedentes de epilepsia desde os 13 anos, controlada com carbamazepina, e de cefaleias com vários anos de evolução. O diagnóstico de sarcoidose, em Março de 2008, foi feito no contexto de agravamento das cefaleias associado a diminuição da acuidade visual (de predomínio no olho direito). Realizou TC-CE que demonstrou a presença de uma lesão do quiasma óptico. Este estudo foi complementado com

Foi então enviada à nossa consulta, passando a estar sob prednisolona. Houve um agravamento da acuidade visual associado com os movimentos oculares e cefaleias. Foi consultada em oftalmologia, que objectivou agravamento da acuidade visual (TC órbitas demonstrou um aumento do nervo óptico esquerdo). Fez pulso de corticosteróides EV, aumentou corticoterapia para 80 mg/dia e associou metotrexato. Houve uma melhoria significativa após uma semana de tratamento. Após 2 meses desta terapêutica

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

Após 5 ciclos de terapêutica, foi internada por suspeita de toxidermia secundária ao Infliximab por apresentar eritema figurado nos membros inferiores compatíveis com toxidermia, mas a biopsia cutânea apenas demonstrou um infiltrado linfocitário perivascular superficial inespecífico. Repetiu TC-tórax que não evidenciava doença activa e os auto-anticorpos foram negativos. Neste internamento, desenvolveu lesões supra-ciliares esquerdas compatíveis com *Herpes zoster* pelo que completou tratamento com aciclovir.

Actualmente completou 6 ciclos de Infliximab, mantendo-se assintomática, com acuidade visual 10/10 e possibilidade de redução progressiva da imunossupressão (prednisolona 15 mg/dia e metotrexato 10 mg/semana) com consequente perda ponderal.

Doente n.º 8

Doente do sexo feminino, 49 anos, raça branca, não fumadora e sarcoidose com 15 anos de evolução.

O diagnóstico de sarcoidose foi feito aos 35 anos no contexto de excisão de nódulo peri-labial, tendo a histologia revelado a existência de granulomas. Apresentava na altura ECA e calcémia normais. Aos 37 anos surgiram novos nódulos dispersos nos membros inferiores, autolimitados, que não foram biopsados.

Nos 2 anos que se seguiram referiu a existência de episódios auto-limitados e recorrentes de diplopia acompanhados de diminuição da força muscular nos membros superiores e inferiores (mais marcados à esquerda). Realizou RMN cervical que documentou a existência de lesões sugestivas de processo desmielinizante (esclerose múltipla). Este estudo foi complementado com avaliação sumária do encéfalo, onde também foi possível identificar imagens francamente sugestivas de placas desmielinizantes, embora em escasso número. Nessa altura realizou TC tórax que não evidenciou quaisquer alterações que sugerissem o diagnóstico de sarcoidose e o electromiograma era, também, normal.

Iniciou então tratamento imunossupressor com Interferão β -1A, mantendo contudo, mesmo sob esta terapêutica, cerca de dois episódios de agudização por ano. Estes caracterizavam-se por alterações da marcha com quedas frequentes, pé pendente e parestesias dos membros superior e inferior esquerdos. Estes surtos eram tratados com corticoterapia EV durante cerca de 5 dias, obtendo-se a sua resolução num período máximo de 1 mês.

A partir dos 45 anos, apresentou sempre doença estável, sem novos surtos neurológicos, até que, em 2007 (com 47 anos), referiu a persistência de queixas de pé

Apesar de se ter assistido à resolução total das adenopatias, dado a maior parte das alterações neurológicas (desequilíbrio e pé pendente) desenvolvido um síndrome depressiva. No início da corticoterapia optou-se por continuar com Infliximab, tendo sido feito o último ciclo de corticoterapia até ao 6.º ciclo. Após a franca melhoria das lesões cutâneas, cessou a dor. Não houve, no entanto, alteração da sintomatologia neurológica, pelo que suspendeu terapêutica com Infliximab e reiniciou prednisolona 10 mg/dia até 12,5 mg/semana. Após 10 meses da suspensão de Infliximab, as queixas neurológicas permaneceram estáveis, tendo-se conseguido diminuir a dose para 5 mg/dia. No decurso desta terapêutica não apareceu auto anticorpo nem qualquer sintomatologia associada.

Doente n.º 9

Doente do sexo feminino, 47 anos e sarcoidose com 15 anos de evolução. O diagnóstico foi feito na sequência de leucopénia. A salientar, nesta evolução, a presença de adenopatias pulmonares em estágio II com melhorias parciais e padrão micronodular pulmonar em estágio I crónica bilateral e desfigurante do lobo superior com supuração persistente e necessidade de drenagem.

Foi medicada com corticoterapia, tendo obtido melhoria inicial mas recidiva após o fim da medicação, ficando dependente de prednisolona 10 mg/5 dias (estádio I) mas sem melhoria dos sintomas.

Iniciou Infliximab na tentativa de resolução da lacrimação e, após 4 ciclos, houve possibilidade de suspensão da corticoterapia e metotrexato. Nestes 4 ciclos as lesões cutâneas vesiculosas periorbitárias não revelaram granulomas nem alterações da biópsia.

Após 5 ciclos iniciou queixas de tórax com TC tórax que revelou imagem sugestiva de sarcoidose organizativa, tendo se optado por continuar com Infliximab. Após a resolução espontânea do quadro pulmonar, houve reaparecimento de sintomas pelo que reiniciou prednisolona 10 mg/5 dias.

Após a suspensão da terapêutica com Infliximab, a referir um quadro sugestivo de

da tolerância ao esforço, mialgias, artralgias e perda ponderal. Apresentava envolvimento pulmonar extenso com espessamento septal e micronodulação exuberante (estádio III), com um padrão de restrição nas provas de função respiratória (capacidade pulmonar total-75) e diminuição da difusão (DLCO-SB 79 mmol/min/kPa).

Na altura do diagnóstico realizou um ciclo de corticoterapia, com desaparecimento do padrão micronodular mas rápida evolução para fibrose pulmonar, mantendo, no entanto, persistência de sintomas constitucionais e artralgias.

Neste contexto optou-se por iniciar Infliximab com o intuito de impedir a evolução para fibrose pulmonar, estágio IV.

Após 5 ciclos de Infliximab a doente referia melhoria da fadiga e dores articulares e as provas de função respiratória evidenciavam também uma melhoria da DLCO, mas houve reaparecimento da micronodulação pulmonar. Foi nesta altura ponderada a eventual suspensão desta terapêutica; no entanto optou-se pela continuação do Infliximab com associação de prednisolona 10 mg/dia.

Completo 9 ciclos de Infiximab com desaparecimento total da micronodulação, persistindo as alterações fibróticas. Esta melhoria possibilitou a redução da corticoterapia para 5 mg/dia. As provas de função respiratória normalizaram.

Atualmente, 4 meses após a suspensão de Infliximab, a doente mantém artralguas e surgiu uma câmara de pneumotórax de pequenas dimensões à direita, sem indicação para drenagem (fig. 5).

Discussão

Há dois aspectos da resposta granulomatosa na Sarcoidose: o evento inicial, que leva à formação de granulomas, e a sua evolução para doença crónica ou para a resolução. Na forma de apresentação aguda, há uma elevada proporção de linfócitos CD4+ no lavado bronco alveolar. Estas células T estão activadas e esta activação está associada com a activação de macrófagos, produção de interferão e formação de granulomas, e tem sido considerado como um exemplo de resposta TH1. Na maior parte dos doentes, a resolução da resposta granulomatosa ocorre nos dois a cinco anos seguintes e está relacionada com um influxo de linfócitos CD8+. As citocinas associadas com doença crónica são IL-8, IL-12 e TNF- α 2.

O TNF- α é uma proteína de 17,5 kd, que tem um papel importante nas respostas imunes mediadas por células e estimuladas por antígenos e no desenvolvimento de

granulomas sem caseificação numa
O TNF- α tem um papel importante n
doenças inflamatórias crónicas.
função activa na modulação da infl
na sarcoidose, participando na indu
granulomas^{3,4}. Níveis elevados de T
relação directa com a progressão da

O Infliximab é um anticorpo monoclonal que bloqueia a actividade do TNF- α , ligando-se ao receptor de transmembranar e formando um complexo que impede a união desta citocina com o receptor. Esta ligação vai levar à neutralização da acção depois da sua libertação das células pulmonares e outras células. Desta forma, reduz o desenvolvimento de granulomas, a actividade patogénica da sarcoidose. A terapêutica com TNF- α com Infliximab ou etanercepta é utilizada em doenças como artrite reumatóide, doença de Crohn, espondilite anquilosante e artrite psoriásica.

Na sarcoidose não há consenso sobre as indicações, doses ou duração do tratamento, nem na avaliação da resposta a este medicamento. Entretanto, alguns estudos^{1,8-11} que demonstram que a prednisona pode ser eficaz no tratamento dos doentes com

O nosso estudo procura descrever um grupo de doentes tratados com Influenza, escolhido porque os doentes apresentavam as seguintes situações:

- A- doentes dependentes de corticosteróides;
B - doentes que não toleraram os
terapêutica instituída;
C - doentes sem outras alternativas

Na generalidade o Infiximab foi tolerado pelo grupo de doentes. Apenas duas doentes apresentaram um ano de tratamento; uma, por aparecimento da segunda, por aparecimento de prurido. Não houve casos de linfoma ou outras doenças estudadas. Nenhum dos doentes teve reacções alérgicas ou anafiláticas.

Não houve efeitos secundários i a esta terapêutica, à excepção d desenvolveu um quadro de pne com posterior resolução espontâ aumento da produção de auto-an outros autores^{12,13} e constatado em t

Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central

oportunistas^{14,15}. Nem mesmo os dois doentes com doença cavitada (estádio IV) apresentaram casos de infecção por fungos, tuberculose ou outros agentes oportunistas.

Há apenas a referir um doente com lesões supra-ciliares esquerdas compatíveis com *Herpes zóster* e outro que desenvolveu Espondilodiscite a *Stafilococcus aureus* meticilino-sensível. Ambas as situações resolveram com terapêutica dirigida.

O Infliximab foi eficaz no tratamento do envolvimento cutâneo, neurológico, da glândula lacrimal e, em alguns casos, pulmonar. Os envolvimentos hepáticos e esplênicos não evidenciaram resposta a esta terapêutica.

Houve importante melhoria em cinco doentes com manifestações cutâneas, nalguns casos com resolução total das lesões. O envolvimento cutâneo tem sido referido na literatura^{2,9,17,20} como apresentando uma significativa resposta a esta terapêutica.

Dos três casos de neurosarcoidose, dois deles apresentaram uma melhoria espectacular ao ponto de actualmente estarem praticamente assintomáticos sem necessitarem de doses exageradas de outros imunossuppressores. No entanto, há ainda dados insuficientes para apoiar o Infliximab como terapêutica de primeira linha para a neurosarcoidose, mas ela é, sem dúvida, uma esperança como segunda linha nos doentes com neurosarcoidose grave refractária ao tratamento convencional.

No caso da doente com sarcoidose da glândula lacrimal, esta é uma localização pouco frequente com manifestações também pouco habituais. A opção pelo Infliximab foi pela ausência de resposta a outras terapêuticas alternativas e pela implicação destas manifestações na vida diária da doente. O resultado foi positivo e a doente está actualmente assintomática deste ponto de vista apesar de ter necessidade de terapêutica com prednisolona e metotrexato em baixa dose.

Nos casos de sarcoidose pulmonar os resultados são mais variáveis. Todos os doentes apresentavam envolvimento pulmonar, desde o estágio I até ao IV. Constatou-se uma melhoria em quatro doentes e uma resolução total noutros quatro. Houve uma doente cujo envolvimento pulmonar agravou sob terapêutica com Infliximab, com necessidade de associar prednisolona e outra que não demonstrou qualquer resposta.

Foi possível reduzir ou suspender a terapêutica imunossupressora em nove dos dez doentes, o que sugere que, uma vez que a inflamação mais agressiva é controlada, este controlo pode ser mantido com doses mais baixas destes fármacos.

É, no entanto, necessário manter u
destes doentes, para identificar
secundários que possam surgir, e aind
os efeitos a longo prazo desta terap
de sarcoidose pulmonar no context
Infliximab é uma questão ainda em a

Bibliografia

1. Saleh S, Ghodsian S, Yakaimova V, et al. Effectiveness of Infliximab in treating sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2005;99:100-105.
2. Callejas-Rubio JL, López-Pérez L, Cordero JF, et al. Effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment on the clinical course of sarcoidosis. *Thrombosis and Clinical Risk Management*. 2005;1:100-105.
3. Hunninghake G, Crystal R. Pulmonary sarcoidosis: pathogenesis and management. *Medicine*. 1981;60:1-10.
4. Thomas P, Hunninghake G. Current concepts of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1502-1510.
5. Targan SR, Hanauer SR, van Deventer SJ, et al. A controlled study of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1009-1016.
6. Maksymowich W, Inman R, Gladman DD, et al. Rheumatology association consensus statement on the use of tumor necrosis factor-alpha directed therapy in spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:100-105.
7. Antoni G, Krueger G, de Vlam K, et al. Efficacy and safety of infliximab in the treatment of psoriasis: a randomized, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-1156.
8. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127:1064-71.
9. Baughman R, Lower E. Infliximab in the treatment of sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22:100-105.
10. Roberts S, Wilkes D, Burgett R, et al. Response to infliximab in sarcoidosis. *Chest*. 2003;124:100-105.
11. Pettersen J, Zochodne D, Bell R, et al. Response to infliximab in sarcoidosis. *Neurology*. 2003;61:100-105.
12. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Efficacy of multiple intravenous infusions of tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
13. Maini R, Breedveld F, Kalden J, et al. Efficacy of tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
14. Crum NF, Lederman ER, Wallace M, et al. Efficacy of tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
15. Crum NF, Lederman ER, Wallace M, et al. Efficacy of tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.