

# Fenómenos de inflamação paradoxal em doentes com doença inflamatória do intestino sob infliximab

## *Paradoxical adverse events in inflammatory bowel disease patients taking infliximab*

Sofia Silva, Patrícia Sousa, Ana Rita Gonçalves, Marília Cravo, Paula Moura Santos, Lurdes Tavares, Ana Valente, Luís Correia, Fátima Serejo, José Veloso

### Resumo

**Introdução:** Estão descritos fenómenos de inflamação paradoxal associados à administração de agentes biológicos em doentes com Doença Inflamatória do Intestino (DII). O objectivo deste estudo foi avaliar qual a incidência deste tipo de reacções em doentes sob infliximab (IFX) há pelo menos um ano.

**Material e Métodos:** Os autores realizaram uma análise retrospectiva de 64 doentes com DII (55 com Doença de Crohn (DC) e 9 com Colite Ulcerosa (CU)), os quais foram entrevistados e os processos clínicos revistos no sentido de se identificarem possíveis efeitos adversos associados a esta terapêutica. Foram excluídas reacções infusionais agudas transitórias.

**Resultados:** Dos 64 doentes incluídos, observou-se uma predominância do sexo masculino (59,4%), com uma média de idades de 39 anos. A indicação para a realização de IFX foi maioritariamente por doença cronicamente activa (78,1%). A duração deste tratamento foi em média 4 anos (1-11 anos). A maior parte dos doentes (78,1%) encontrava-se a fazer a dose de 5 mg/kg, com a periodicidade de 8/8 semanas (70,3%); 20,3% dos doentes encontravam-se a fazer concomitantemente AZT e 26,6% 5ASA.

Observaram-se reacções adversas em 21 doentes. As mais frequentes foram as alterações cutâneas (foliculite, eczema, psoríase) observadas em 14 doentes, seguido-se as queixas articulares, o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e a Hepatite auto-imune (HAI). Houve necessidade de suspender a terapêutica em 6 doentes (3 psoríase, 2 LES, 1 HAI). Verificou-se que os efeitos adversos foram numericamente mais frequentes nos doentes a fazer 10mg/kg ( $p=0.17$ ) e menos frequentes nos que estavam a fazer azatioprina ( $p=0.22$ ), apesar de não ser estatisticamente significativo.

**Conclusões:** Os fenómenos de inflamação paradoxal são frequentes nos doentes sob infliximab. A suspensão do fármaco raramente foi necessária. Os fenómenos de inflamação paradoxal graves devem ser tratados com terapêutica sistémica dirigida e suspensão do IFX. Uma vez controlados, é possível o reinício da terapêutica biológica (outro agente anti-TNF ou o mesmo) para manter a DII em remissão.

**Palavras chave:** Doença Inflamatória do intestino, infliximab, fenómenos de inflamação paradoxal.

### Abstract

**Background:** There are some reports of paradoxical inflammation phenomena associated with anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The aim of this study has been to evaluate the incidence of paradoxical inflammation phenomena in patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated with infliximab (IFX).

**Methods:** The authors carried out a retrospective analysis of 64 patients with IBD (55 with Crohn disease (CD) and 9 with ulcerative colitis (UC)). They were interviewed and clinical processes reviewed in order to identify possible adverse effects associated with this therapy. Interim acute infusion reactions were excluded.

**Results:** In the 64 patients included, 38 were males with a mean age of 39 years. In our group of patients, the major indication for biological therapy was the presence of active disease (78.1%). The mean duration of the treatment was 4 years (1-11). 78.1% were taking 5 mg/Kg and the frequency of infusions was every 8 weeks in 70.3%. 20.3% of patients were treated with azathioprine and 26.6% with aminosalicylates. We observed paradoxical inflammation events in 21 patients. The most common changes were skin reactions (folliculitis, eczema, psoriasis), followed by arthritis/arthralgia, lupus and auto-immune hepatitis. In 6 patients (28.6%) IFX had to be suspended in order to solve the reaction (1 hepatitis, 2 lupus and 3 patients with psoriasis) and specific therapy to this complication was started. The effects were more frequent in the group of patients taking 10 mg/kg ( $p=0.17$ ) and less frequent with the concomitant use of azathioprine ( $p=0.22$ ).

**Conclusions:** In this study, paradoxical inflammation events were frequent, although those requiring drug withdrawal were relatively rare. Paradoxical inflammatory events should be treated with systemic therapy directed to the reaction and in most cases it may lead drug withdrawal. Once under control, it is possible restart biologic therapy (with another anti-TNF agent or even the same in a lower dosage) to maintain remission in IBD.

**Key words:** inflammatory bowel disease, infliximab, paradoxical inflammation phenomena.

Hospital Central do Funchal, Serviço de Gastrenterologia e Hepatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte e Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação a 04.06.12

Aceite para publicação a 11.12.12

### INTRODUÇÃO

A Doença Inflamatória do Intestino (DII) é uma condição crónica e incapacitante, com uma incidência crescente no Sul da Europa. A sua etiologia permanece desconhecida, mas parece existir uma resposta

inflamatória inapropriada, a estímulos ambientais diversos, em indivíduos com uma susceptibilidade genética aumentada.<sup>1</sup> O factor de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) é um mediador crucial dessa resposta inflamatória anómala, e nos últimos anos, as terapêuticas biológicas anti-TNF têm melhorado significativamente a abordagem da DII refractária às terapêuticas convencionais (corticóides e imunomoduladores).<sup>1-2</sup> Os agentes anti-TNF marcaram uma nova era no tratamento de várias condições inflamatórias incluindo a artrite reumatóide, espondiloartropatias seronegativas e, mais recentemente a DII. O infliximab (IFX), anticorpo monoclonal quimérico, foi o primeiro agente anti-TNF introduzido e é actualmente o mais bem estudado, estando aprovado pela União Europeia no tratamento da DII. Evidências sugerem que o tratamento precoce com IFX pode mudar o curso natural da doença.<sup>2,3</sup> Na DII este agente biológico está geralmente reservado para os casos mais graves e para os doentes refractários às terapêuticas convencionais ou intolerantes às mesmas.

Têm sido identificados vários efeitos adversos com a crescente utilização destas terapêuticas. Inicialmente os efeitos secundários mais receados eram as reacções infusionais agudas, as infecções e o risco de neoplasia. Nos últimos anos, foram descritos fenómenos de inflamação paradoxal em doentes tratados com biológicos. É difícil de estabelecer uma relação causal definitiva entre estes agentes e os vários eventos adversos, uma vez que a doença de base também pode predispor a tais eventos. Quando surgem, persistem dúvidas se se tratam de manifestações extra-intestinais da DII ou de inflamação paradoxal. Estas últimas são reacções imuno-mediadas que se agravam ou surgem após o início de terapêutica. Uma possível explicação é que a supressão imunológica induzida pela diminuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , promova uma resposta auto-imune em indivíduos predispostos.<sup>4,5</sup> Persistem dúvidas em como abordar estas situações e se há necessidade de suspender ou de mudar para outro agente anti-TNF. Alguns estudos sugerem que sendo um efeito de classe, independentemente de agente quimérico (infliximab (IFX)) ou humanizado (adalimumab (ADA)), a melhor abordagem terapêutica é a suspensão dos agentes biológicos e instituição de terapêutica específica.

O objectivo deste estudo consistiu em avaliar a incidência e caracterizar os fenómenos de inflamação paradoxal em doentes com DII sob IFX, relacioná-los com a dose e com o intervalo de administração e avaliar a sua evolução e a terapêutica adoptada.

## QUADRO I

### Características clínicas da população incluída neste estudo

	INFLIXIMAB
<b>N</b>	64
<b>Masculino/Feminino</b>	38 (59,4%):26 (40,6%)
<b>Idade média (anos)</b>	39 (19-69)
<b>Colite ulcerosa</b> E1/E2/E3	9 (14%) 0/2/7
<b>Doença de Crohn</b> <b>Classificação de Montreal</b> A1/A2/A3 L1/L2/L3/L3+L4 B1/B2/B3/Bp	55 (86%) 5/44/6 2/13/38/2 18/14/8/15
<b>Motivo do tratamento</b> Doença activa Doença perianal	50 (78,1%) 14 (21,9%)
<b>Duração tx</b>	4 (1-11)
<b>Tx concomitante</b> AZT 5ASA	13 (20,3%) 17 (26,6%)
<b>Dose de IFX</b> 5mg/kg 10mg/kg	50 (78,1%) 14 (21,9%)
<b>Periodicidade entre infusões</b> 6/6s 8/8s	19 (29,7%) 45 (70,3%)

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em doentes com DII, sob terapêutica com IFX em regime de Hospital de Dia de um Centro de referência em DII. Neste Centro são seguidos cerca de 600 doentes com DII, dos quais 413 já estão registados na base de dados Nacional. Destes doentes, 80 estão a efectuar terapêutica imunossupressora. Foram incluídos neste estudo os doentes medicados com IFX há pelo menos um ano. Não foram contabilizadas as reacções infusionais agudas transitórias apresentadas.

Os processos clínicos foram revistos e todos os doentes foram entrevistados por duas investigadoras. Neste estudo foram analisados os dados demográficos dos doentes, a terapêutica associada, a dose e intervalo de administração do IFX, tempo de trata-

mento e indicação para o início de biológicos. A população foi caracterizada de acordo com a classificação de Montreal. Os fenómenos de inflamação paradoxal foram registados, assim como a terapêutica efectuada e a sua evolução. O diagnóstico de todos estas reacções foi feito com ajuda especializada.

As características clínicas dos doentes encontram-se representadas na *Quadro I*. Dos 64 doentes incluídos no estudo, 55 tinham DC e 9 CU. Observou-se um predomínio do sexo masculino (n=38; 59.4%), com uma idade média de 39 anos (min-19 e max-69 anos). A indicação para início de terapêutica biológica com infliximab foi doença cronicamente activa em 78,1% dos casos e doença perianal em 21,9%. A duração média de tratamento foi de 4 anos (1-11 anos). 20,3% dos doentes encontravam-se simultaneamente medicados com azatioprina (AZT) e 26,6% com 5ASA. A maioria estava a efectuar IFX na dose de 5mg/kg (78,1%) e com uma periodicidade de 8/8 semanas (70,3%) (*Quadro I*).

A análise estatística foi efectuada com recurso ao programa *SPSS Statistics v. IBM 19*. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste Mann-Whitney e t-student. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste qui-quadrado. A análise multivariada foi utilizada para avaliar a contribuição independente das variáveis (dose e do intervalo de administração do IFX) na incidência de fenómenos de inflamação paradoxal. Nível de significância foi estabelecido para  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Foram observadas reacções inflamatórias paradoxais em 21 doentes (33%), 2 com CU e 19 com DC (*Quadro II*). Estas reacções ocorreram em maior número nos doentes a efectuar IFX em doses mais elevadas, ou seja, 10mg/kg (20.3% vs 12,5%) ( $p=0.17$ ) e com menor intervalo entre as infusões (6/6s 18,8% vs 8/8s 14%) ( $p=0.28$ ), embora as diferenças não atinjam significado estatístico. As reacções paradoxais foram ligeiramente menos frequentes nos doentes a efectuar concomitantemente

## QUADRO II

### Características clínicas da população com e sem reacções paradoxais

	Sem Reacções paradoxais	Reacções paradoxais
<b>N</b>	<b>43</b>	<b>21</b>
<b>Masculino/Feminino</b>	27(62,8%): 16 (37,2%)	11 (52,4%): 10 (47,6%)
<b>Idade média (anos)</b>	39,9 (20-67)	41,4 (20-69)
<b>Colite ulcerosa</b>	7	2
<b>Doença de Crohn</b>	36	19
<b>Tx concomitante AZT</b>	7	6
<b>Dose de IFX</b>		
5mg/kg	30	20
10mg/kg	5	9
<b>Periodicidade entre infusões</b>		
6/6s	8	11
8/8s	27	18
<b>Tempo de terapêutica</b>		
<5 anos	20	11
> 5 anos	23	10

AZT embora as diferenças não atinjam significado estatístico (*Quadro II*). Não se observou associação entre o aparecimento de efeitos paradoxais e o tempo de terapêutica com o agente anti-TNF

Os fenómenos de inflamação paradoxal mais observados neste estudo foram as reacções cutâneas (21,8%), nomeadamente o eczema, a foliculite e a psoríase.

A dermatite eczematosa foi observada em 6,3% e apenas nos doentes com DC, pertencendo 3 ao sexo masculino e 1 ao sexo feminino (4/64). Todos foram seguidos pelo Dermatologista e tratados com corticoterapia tópica, não havendo necessidade de ajuste ou suspensão da terapêutica biológica. Não se observou relação temporal entre a administração do fármaco e o aparecimento dos sintomas. Após tratamento não houve recidiva das lesões.

Os fenómenos de foliculite surgiram em 7,8% dos casos, (4 do sexo masculino, 1 do sexo feminino), foram verificados apenas nos doentes DC e geralmente ocorreram cerca de uma semana após a administração de IFX. Todos os doentes foram tratados com flucloxacilina, obtendo-se uma boa resposta sem necessidade de alteração das infusões. No entanto, 3 em 5 dos doentes apresentaram recidiva dos fenó-



Lesões de psoríase durante ADA

FIG. 1

menos de foliculite após as infusões de IFX pelo que necessitaram de cursos frequentes de antibioterapia.

A psoríase foi das manifestações cutâneas mais frequentes e mais graves (7,8% dos casos). Ocorreu em 5 doentes (2 do sexo masculino e 3 do sexo feminino), 1 deles com CU. Observou-se uma apresentação atípica das placas de psoríase localizadas a nível palmo-plantar. Em todos estes doentes foram efectuadas biopsias cutâneas para confirmação diagnóstica. Observou-se uma grande variabilidade entre o início do tratamento e o aparecimento das lesões (4 meses a 7 anos). Em 2/5 dos casos foi realizada terapêutica tópica dirigida e aumento do intervalo entre as infusões, com resolução completa das lesões. Nos outros 3 doentes, dada a gravidade das lesões, foi necessário suspender o IFX. Num dos casos o IFX foi substituído por outro anti-TNF, Adalimumab, mas dado o agravamento das lesões psoriáticas, também foi suspenso (Fig. 1 e 2). O doente iniciou fototerapia e terapêutica com azatioprina para tratamento da DC, com melhoria progressiva das lesões cutâneas ao longo de um ano. Após cura total das lesões psoriáticas e porque mantinha DC activa e com expressão peri-anal, decidiu-se iniciar Infiximab em doses mais baixas – 2,5 mg/kg de 8/8 semanas. Até ao momento já passaram 6 meses e não houve re-aparecimento das lesões psoriáticas e a actividade da DC encontra-se controlada. Noutro caso de psoríase em que foi suspenso o IFX, foi efectuada fototerapia e posteriormente reiniciado IFX em doses baixas (2,5mg/kg) sem recidiva. No outro caso de psoríase foi decidido iniciar metotrexato, dada a persistência das lesões cutâneas mesmo após a suspensão do IFX e da terapêutica tópica dirigida, tendo-se observado uma boa evolução clínica em ambas as patologias.

As queixas articulares foram efeitos adversos frequentes da terapêutica com IFX (7,8% dos casos) e dividiram-se em artralguas (3) e artrite (2). Foram observadas em 4 doentes com DC e 1 com CU. Estes sintomas surgiam cerca de 2 a 3 dias após as



Após suspensão de ADA e início de fototerapia

FIG. 2

infusões. As artralguas foram geralmente fenómenos auto-limitados, sem necessidade de terapêutica dirigida. Os doentes com manifestações de artrite apresentaram melhoria dos sintomas após curso de corticoterapia oral. Num doente houve necessidade de repetição da corticoterapia por recidiva dos sintomas.

Em 2 casos (3,1%), observaram-se reacções compatíveis com Lúpus eritematoso sistémico, cujo diagnóstico foi estabelecido com base nos critérios da Associação Americana de Reumatologia, um 10 meses e outro 19 meses após a primeira infusão de IFX. Em ambos os casos foi necessário suspender o IFX e iniciar corticoterapia sistémica com resolução completa das lesões. Num dos casos foi iniciado azatioprina e noutro adalimumab, não se verificando recidiva das lesões em nenhum dos doentes.

Numa doente (1,7%) foi diagnosticada uma hepatite crónica auto-imune (HAI) após 7 anos de terapêutica com IFX. Tratava-se de uma doente medicada inicialmente com IFX *on demand*, sem imunossupressão associada. Após o diagnóstico da HCA suspendeu-se o tratamento com Infiximab e a doente foi medicada com corticoides e AZT até resolução do quadro. Iniciou posteriormente ADA, com controle da DC e sem recidiva da HAI.

Neste estudo verificou-se que a gravidade da inflamação paradoxal justificou a suspensão do IFX em 6 casos (9,4%). Com a suspensão do IFX e terapêutica dirigida à reacção paradoxal, observou-se resolução dos quadros graves. Foi possível a reintrodução de agentes biológicos em 4 casos, 2 com o mesmo agente em dose inferior e 2 com outro agente anti-TNF  $\alpha$  (ADA), sem recidiva.

## DISCUSSÃO

A DII é uma doença crónica que evolui por cursos intermitentes, cujo resultado final é uma lesão progressiva e irreversível da parede intestinal, resultando muitas vezes em ressecções cirúrgicas.<sup>6-9</sup>

A estratégia terapêutica da DII sofreu mudanças drásticas nas últimas 2 décadas. Até aos anos 80, os compostos de sulfasalazina (5ASA) eram utilizados como terapêutica de manutenção e os corticóides eram reservados para situações agudas ou doença cronicamente activa. Nos anos 90, os imunossuppressores, azatioprina e 6-mercaptopurina, começaram a ser usados nos doentes com necessidade frequente de corticoterapia.<sup>8</sup> Desde 1998, após a aprovação do infliximab para o tratamento da DC refractária, os agentes biológicos têm-se revelado agentes de extrema eficácia no controlo da actividade da doença. As indicações para a sua utilização aumentaram, incluindo a indução e manutenção da resposta clínica, remissão da DC fistulizante, DC dependente ou refractária à corticoterapia.<sup>9,10,11</sup>

A terapêutica com IFX é geralmente bem tolerada e a sua eficácia está comprovada. No entanto, ainda há muitas incertezas relativamente aos efeitos adversos destes agentes.<sup>12</sup> Têm sido descritos efeitos adversos minor, como reacções infusionais agudas, reacções no local da punção, mialgias, febre, astenia e infecções do tracto respiratório superior. Alguns estudos mostraram uma associação com reacções adversas graves, infecções (oportunistas e bacterianas), reactivação da tuberculose, doença desmielinizante, insuficiência cardíaca, neoplasias, reacções cutâneas e indução de autoimunidade (formação de anticorpos antinucleares e anti-DNA).<sup>10</sup> Quanto aos fenómenos de auto-imunidade e dada a existência de escassos estudos sobre os efeitos adversos do IFX, fica sempre a dúvida se estas reacções se tratam de manifestações extra-intestinais da DII ou se devem a fenómenos de inflamação paradoxal. Vários estudos mostram uma associação temporal entre o início da terapêutica com biológicos e o desenvolvimento de sintomas de doença auto-imune, resolução destes sintomas após suspensão da terapêutica, e reaparecimento ou agravamento após reexposição ao mesmo agente biológico.<sup>13</sup>

Este estudo foi realizado com o objectivo de avaliar a incidência e caracterizar as reacções paradoxais secundárias ao IFX em doentes com DII. Tal como descrito na literatura, as reacções cutâneas foram as mais frequentemente observadas (14%), nomeadamente a dermatite eczematosa e a psoríase (num total de 9 doentes). O eczema está geralmente associado a uma história pessoal de sintomas atópicos,<sup>13</sup> o que não se verificou nesta população. À semelhança da literatura,<sup>14,15</sup> não encontramos associação do aparecimento de eczema, com o sexo, idade, dose e duração de

IFX ou uso concomitante de imunossuppressores. Estas manifestações são tratadas geralmente com terapêutica tópica e anti-alérgica, tal como aconteceu nos nossos doentes.

As lesões psoriáticas foram o grupo de reacções paradoxais mais observadas (5/64 doentes). Vários estudos têm reportado uma forte associação da terapêutica com IFX com a indução de lesões psoriáticas em doentes sem antecedentes de psoríase.<sup>16</sup> A prevalência deste efeito paradoxal foi estimada em 1.5-5%,<sup>17</sup> um pouco inferior à observada neste estudo (7.8%). A etiologia destes fenómenos não está bem estabelecida, mas uma possível explicação é a incidência aumentada de anticorpos antinucleares (ANA) e anti-dsDNA nesta população, facilitando o aparecimento de reacções autoimunes.<sup>18,19</sup> Cerca de 80% dos doentes com psoríase apresentam as clássicas lesões eritematosas em placas nas superfícies extensoras das extremidades. No entanto, na psoríase secundária à terapêutica com IFX, estas lesões têm normalmente uma apresentação atípica, pustulares e palmoplantares,<sup>20</sup> como as observadas neste grupo de doentes.

A *Food and Drug Administration (FDA)* fez uma revisão de 69 novos casos de psoríase em doentes sob terapêutica com agentes anti-TNF. Pela gravidade e exuberância das lesões doze dos 69 doentes necessitaram de hospitalização. A maioria apresentou regressão das lesões após descontinuação da terapêutica.<sup>21-23</sup> No presente estudo não foi possível estabelecer relação temporal entre o aparecimento das lesões e o tempo de IFX, pois estas ocorreram com uma grande variabilidade (4 meses a 6 anos). Não há consenso na literatura sobre a melhor abordagem destes doentes. Neste estudo optou-se pela corticoterapia tópica nos casos menos graves,<sup>2</sup> com prolongamento do intervalo entre as infusões, assistindo-se a uma melhoria e sem recidiva das lesões. Nos 3 casos mais graves foi necessário suspender o IFX. Num dos doentes, por apresentar uma doença grave com comprometimento perianal, foi efectuada mudança de agente anti-TNF para ADA, com consequente agravamento das lesões. Foi necessário suspender a terapêutica biológica e iniciar fototerapia e azatioprina, com regressão das lesões de psoríase e controlo da DII. Nos outros dois casos foi possível a reintrodução do IFX em menor dose, não se observando até ao momento recidiva das mesmas.

O LES é outra das reacções auto-imunes associadas à terapêutica com IFX. Apesar desta terapêutica in-

duzir um aumento da síntese de auto-anticorpos, o LES é uma manifestação rara com uma incidência de 0.5-1%.<sup>24</sup> No presente estudo esta reacção apresentou uma incidência de 3.1%, superior à descrita na literatura. É um fenómeno particularmente frequente no sexo feminino, como verificado neste trabalho, e manifesta-se geralmente por sintomas cutâneos (rash malar, fotosensibilidade), presença de anticorpos antinucleares e anti-DNA, artrite, serosite e alterações hematológicas. Alguns estudos revelam uma predominância dos sintomas cutâneos,<sup>25</sup> enquanto outros mostram um predomínio das queixas articulares.<sup>24</sup> Neste estudo, foram observados ambos os componentes, mas nenhum apresentou envolvimento de órgãos major, também não reportados em casos prévios. Perante as manifestações de LES, a terapêutica com IFX deve ser suspensa e o tratamento dirigido com corticóides deve ser iniciado, opção também adoptada neste caso. Contudo, é discutível se os doentes com LES associado à terapêutica com IFX podem iniciar seguramente outro agente anti-TNF $\alpha$ . Existe pouca informação na literatura, mas os 4 casos descritos iniciaram terapêutica com agentes iguais ou diferentes, sem recidiva dos sintomas de lúpus.<sup>26</sup> Tendo em conta estes dados, e apesar da pouca informação, a terapêutica biológica deve ser suspensa sempre que surjam manifestações de LES. O reinício da terapêutica ou mudança de agente biológico deve ser ponderada caso a caso.

As queixas articulares, foram também muito frequentes neste estudo (5/64), contudo, o seu diagnóstico é difícil de estabelecer, já que a maioria dos estudos de fenómenos de inflamação paradoxal foram descritos em doentes reumatológicos, onde as queixas articulares fazem parte da doença subjacente. Por outro lado, este fenómeno é muitas vezes interpretado como manifestação extra-intestinal da DII, levando a um aumento paradoxal do IFX.

A alteração das provas hepáticas é relativamente frequente nos doentes sob IFX, mas reacções graves são raras. Têm sido reportados vários tipos de envolvimento hepático, desde a insuficiência hepática aguda, hepatite auto-imune e colestase.<sup>27</sup> Neste estudo, um dos doentes desenvolveu uma hepatite autoimune após o início do IFX, e sem antecedentes de doença hepática, exposição a drogas hepatotóxicas ou álcool. Esta é uma complicação rara da terapêutica biológica e já existem alguns casos descritos com evolução para insuficiência hepática com necessidade de transplante.<sup>27</sup> Alguns resultados

apontam uma maior ocorrência destas complicações com a utilização de doses mais elevadas de IFX ou em monoterapia com IFX. Como apenas detectámos um único caso de hepatite autoimune, não é possível tirar conclusões.

Uma limitação deste estudo diz respeito à sua natureza retrospectiva que pode introduzir algum viés na colheita dos dados. Contudo, podemos concluir que os fenómenos de inflamação paradoxal foram frequentes (33%), sendo raramente necessária a suspensão do infliximab. Não se encontraram factores preditivos para o aparecimento destas reacções, já que não se observou relação com o tempo de terapêutica, com a periodicidade das infusões ou com a associação a outros imunossuppressores. Estes eventos ocorreram em menor número nos doentes sob IFX e AZT, sugerindo um efeito protetor de terapêutica concomitante.

Os fenómenos graves de inflamação paradoxal devem ser tratados com terapêutica sistémica dirigida e suspensão do IFX. Uma vez controlados, é possível o reinício da terapêutica biológica para manter a DII em remissão. ■

#### PONTOS-CHAVE DO ESTUDO:

- As reacções paradoxais com a utilização de IFX são frequentes (33%);
- A suspensão do fármaco raramente é necessária (9.4%);
- Não se encontraram factores preditivos destas reacções;
- A terapêutica concomitante de IFX e AZT tem um efeito protector no aparecimento de reacções paradoxais.

#### Bibliografia

1. Magro F; Portela F; Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies, *BioDrugs*. 2010; 24 (Suppl 1):3-14.
2. Peyrin-Biroulet L, Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review, *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010; 56(2):233-243.
3. Iborra M, Beltrán B, Bastida G, Aguas M, Nos P, Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect, *J Crohns Colitis*. 2011; 5(2):157-161.
4. Hoentjen, F, Bodegraven, A., Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease, *WJG*, 2009 May; 15 (17): 2067-2073.
5. Russel et al, Anti-tumor necrosis factor therapies in Immune-Mediated Rheumatic Diseases. Other Observations from the Clinic; *The Journal of Rheumatology* 2010; 37: (Suppl 85); 53-62.
6. Cosnes J, Cattan S, Blain A et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:244-250.
7. Peyrin-Byroulet L, Ferrante M, Magro F et al. results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (1): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *JCC* 2011; 5: 477-483.
8. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M et al. Azathioprine is superior

- to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 375-382.
9. Keating GM, Perry CM, Infliximab: an update review of its use in Crohn's Disease and rheumatoid arthritis. *BioDrugs*. 2002;16(2):111-148.
10. Cottone M, Criscuoli V. Infliximab to treat Crohn's disease: an update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011; 4: 227-238.
11. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4):685-698.
12. Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:242.
14. Esmailzadeh A et al. Predictive factors of eczema-like eruptions among patients without cutaneous psoriasis receiving infliximab: a cohort study of 92 patients. *Dermatology* 2009; 219 (3): 263-267.
15. Chan J, Davis-Reed L, Kimball AB. Counter-regulatory balance: atopic dermatitis in patients undergoing infliximab infusion therapy. *Journal of drugs in Dermatology*; May-June 2004.
16. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword?. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):188-193.
17. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, Humbert P, Aubin F. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008 ;75(3):315-318.
18. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:1125.
19. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 ;1051:559-569.
20. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):233-240.
21. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:209.
22. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm> (Accessed on January 04, 2012).
23. Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-{alpha} inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143:223.
24. Wetter D et al. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(11): 979-984.
25. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, Boucquillard E, Siame JL, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R545-551.
26. Cush JJ. Unusual toxicities with TNF inhibition: heart failure and drug-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35):S141-147.
27. Tobon g et al. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol* 2005;