

Infliximabe no Tratamento de Uveíte Posterior Refratária em Paciente com Doença de Behçet^(*)

Infliximab Treatment for Refractory Posterior Uveitis in Behçet's Disease

Sinara da Silva Freitas⁽¹⁾, Carla da Fontoura Dionello⁽¹⁾, Lucila Stange Rezende⁽²⁾, Varlei Antônio Serratto⁽²⁾, Ana Carolina Beer Baumle⁽²⁾, Acir Rachid Filho⁽³⁾

RESUMO

Perda visual permanente, resultante de inflamação ocular recidivante, ocorre freqüentemente em pacientes com doença de Behçet, apesar de tratamento imunossupressor crônico e intensivo. Os autores relatam o caso de um paciente masculino, com 35 anos de idade, apresentando uveíte posterior, crônica e bilateral, refratária ao tratamento com corticosteróides e imunossupressores. O tratamento com infliximabe mostrou um efeito benéfico na uveíte desse paciente.

Palavras-chave: fator de necrose tumoral, doença de Behçet, uveíte posterior.

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet é uma enfermidade inflamatória multissistêmica, crônica e de caráter recidivante, com manifestações mucocutâneas, articulares, vasculares, gastrintestinais, do sistema nervoso central e oculares. Apesar da terapia imunossupressora intensiva, a inflamação ocular recorrente, freqüente em cerca de 70% dos pacientes, pode causar perda permanente da visão em até 25% dos casos⁽¹⁾.

Os autores relatam um caso de uveíte posterior, crônica e bilateral, em paciente com doença de Behçet, refratária ao tratamento convencional com corticosteróides e imunossupressores, e que teve boa resposta ao uso do infliximabe.

ABSTRACT

Permanent vision loss resulting from relapsing ocular inflammation occurs frequently in patients with Behçet's disease, despite intensive and chronic immunosuppressive therapy. The authors report the case of a 35-year-old man with chronic bilateral posterior uveitis refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents (methotrexate and cyclosporine) with a beneficial effect from treatment with infliximab.

Keywords: tumor necrosis factor, Behçet syndrome, posterior uveitis.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 35 anos de idade, portador de doença de Behçet há seis anos, em acompanhamento oftalmológico desde o início do quadro (Figura 1), foi encaminhado ao reumatologista após quatro anos, por estar apresentando uveíte posterior bilateral, crônica e progressiva, sem resposta ao tratamento com prednisona em altas doses (40 a 80 mg/dia) associada a metotrexato 10 mg/semana e ciclosporina 400 mg/dia. O paciente apresentava, também, aumento de peso importante (26 kg desde o início do tratamento), elevação dos níveis de pressão arterial de difícil controle e aumento progressivo da creatinina sérica (creatinina basal: 0,8 mg/dl; após ciclosporina: 1,4 e 2,09 mg/dl). Ao exame

* Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil. Recebido em 17/02/2005. Aprovado, após revisão, em 20/04/2005.

1. Residente em Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.
2. Especializando(a) em Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.
3. Professor adjunto de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

Endereço para correspondência: Sinara da Silva Freitas. R. Ubaldino do Amaral, 360, ap. 43, CEP 80.060-190. Curitiba, PR, Brasil. Tel. (41) 262-8242; e-mail: sinarasfreitas@yahoo.com.br

físico: PA = 200/140 mmHg; peso = 106 kg; observavam-se aftas na mucosa oral, lesões de pele acneiformes e dores articulares à palpação de joelhos e tornozelos. Uveíte refratária ao tratamento utilizado; além da disfunção renal e hipertensão arterial relacionados ao uso da ciclosporina, optou-se por suspender essa medicação e iniciar tratamento com infliximabe 300 mg/dose (correspondendo a 3 mg/kg de peso corporal).

Logo após a primeira infusão de infliximabe, houve melhora importante da acuidade visual, com diminuição em 70% da turvação vítrea, além do desaparecimento das lesões cutâneo-mucosas e das artralguas. Infusões subsequentes de infliximabe 300 mg foram realizadas nas semanas 2, 6, e posteriormente a cada 8 semanas. Dois novos surtos de uveíte ocorreram, próximos às novas infusões de infliximabe (o primeiro três semanas antes da quinta infusão e o segundo quatro semanas antes da nona infusão), sendo ambos tratados com pulsoterapia de metilprednisolona 1 g/dia por três dias. Após o segundo surto de uveíte, a dose de infliximabe foi aumentada para 5 mg/kg, totalizando 400 mg por infusão (nessa época o paciente estava pesando 88 kg), e desde então não ocorreram mais surtos de inflamação ocular.

A melhora do quadro clínico se manteve, os níveis tensionais e de creatinina retornaram ao normal e o peso do paciente diminuiu de 106 para 84 kg. Atualmente o paciente está em uso de metotrexato 7,5 mg/semana e infusões periódicas de infliximabe 5 mg/kg, manifestando apenas aftas orais e artralguas em membros inferiores próximos à infusão de infliximabe, que desaparecem logo após a sua administração (Tabela 1; Figura 2).

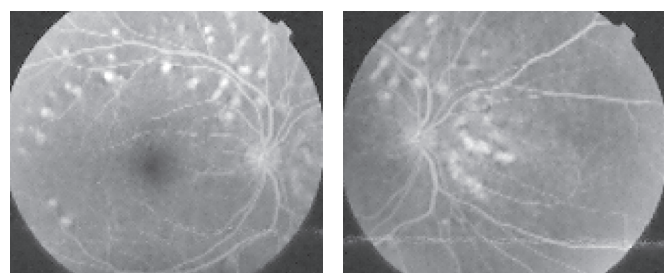


FIGURA 1 – Angiofluoresceinografia retiniana realizada em março de 1998, mostrando coroidite difusa (pontos esbranquiçados) bilateral

DISCUSSÃO

O tratamento da uveíte posterior na doença de Behçet tem sido classicamente realizado com corticosteróides associados a imunossuppressores, como metotrexato, aza-

TABELA 1

INFUSÕES DE INFlixIMABE REALIZADAS

Nº Infusão	Data	Dose infliximabe (mg)	Dose (mg/kg peso)
01	26/06/2002	300	3
02	12/07/2002	300	3
03	11/08/2002	300	3
04	01/11/2002	300	3
05	31/01/2003	300	3
06	24/03/2003	300	3
07	21/05/2003	300	3
08	18/07/2003	300	3
09	15/09/2003	400	5
10	19/11/2003	400	5
11	22/01/2004	400	5
12	26/04/2004	400	5
13	04/09/2004	400	5
14	05/01/2005	400	5

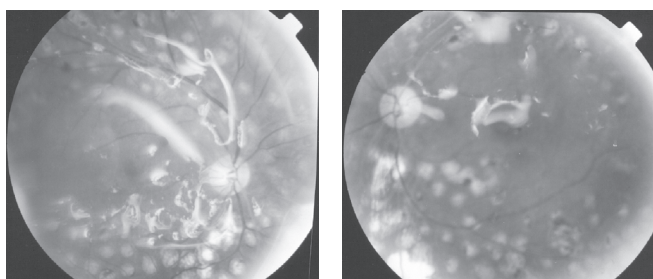


FIGURA 2 – Angiofluoresceinografia retiniana realizada em setembro de 2004, mostrando seqüelas da laserterapia (pontos branco-acinzentado), além de artefatos causados pelo óleo de silicone intra-ocular colocado após vitrectomia (imagens irregulares de cor branca), sem sinais de processo inflamatório ocular

tioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina e interferon- α ⁽¹⁾. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina inflamatória que tem um papel importante na patogênese de diversas formas de uveíte, incluindo aquela da doença de Behçet. Níveis aumentados de TNF- α têm sido encontrados tanto no soro quanto no humor aquoso de pacientes com uveíte^(2,3). Além disso, os níveis de TNF- α estão associados com atividade da inflamação ocular, havendo um aumento nos níveis séricos em pacientes com doença ativa, comparado com uma diminuição naqueles

em remissão⁽⁴⁾. Baseado no papel do TNF- α nas uveítes, drogas anti-TNF- α têm sido utilizadas no tratamento de casos refratários (Tabela 2).

TABELA 2

ESTUDOS REALIZADOS COM INFILIXIMABE NO TRATAMENTO DE UVEÍTES REFRATÁRIAS EM PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET

Autor	Ano	Total de pacientes (n)	Resultados positivos (n)
Goosens ⁽⁵⁾	2001	1	1
Sfikakis ⁽⁶⁾	2001	5	5
Fernandez ⁽⁷⁾	2001	1	1
Banares ⁽⁸⁾	2001	5	4
Triolo ⁽⁹⁾	2002	1	1
Aeberli ⁽¹⁰⁾	2002	1	1
Joseph ⁽¹¹⁾	2003	3	3
Gulli ⁽¹²⁾	2003	1	1
Mansour ⁽¹³⁾	2004	2	0
Yucel ⁽¹⁴⁾	2004	1	0
Sfikakis ⁽¹⁵⁾	2004	25	19
Wechsler ⁽¹⁶⁾	2004	4	4
Ohno ⁽¹⁷⁾	2004	13	13
Castillo ⁽¹⁸⁾	2004	5	5
Giansanti ⁽¹⁹⁾	2004	1	1

O primeiro caso de infliximabe utilizado no tratamento de uveíte em doença de Behçet foi descrito na Holanda e publicado em junho de 2001, sendo realizadas duas infusões de infliximabe 10 mg/kg de peso corporal com intervalo entre elas de um mês, ocorrendo remissão do quadro geral em um ano, não havendo menção específica com relação à evolução da uveíte⁽⁵⁾. No mês seguinte, foram descritos na Grécia cinco casos de pacientes com pan-uveíte em doença de Behçet que receberam infliximab 5 mg/kg em infusão única, havendo evidência de remissão da inflamação

ocular nas primeiras 24 horas, e supressão completa em sete dias após o tratamento em todos os pacientes⁽⁶⁾. Ainda em 2001 foram publicados dois outros estudos, nos quais foram realizadas infusões de infliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 – um, o relato de um caso com boa resposta⁽⁷⁾ e outro, um estudo com cinco pacientes, ocorrendo melhora em quatro dos relatados⁽⁸⁾.

Até o início de 2002, quando se cogitou usar infliximabe no paciente estudado neste caso, haviam sido descritos na literatura apenas 12 casos semelhantes tratados com infliximabe, ainda sem um consenso com relação à dose, ao número e ao intervalo das infusões. Desde 2002 diversos trabalhos têm sido realizados, alguns com número maior de pacientes, mostrando uma tendência à boa resposta com o uso do infliximabe^(9-12,15-20), havendo apenas descrição de três casos com resposta inadequada^(13,14). O maior estudo, realizado na Grécia e publicado em março de 2004, envolveu 25 pacientes com doença de Behçet e uveíte posterior, que receberam infusão única de infliximab 5 mg/kg, com controle da inflamação ocular já no primeiro dia pós-tratamento em 24 dos 25 pacientes. Quinze pacientes desse estudo que haviam tido nas últimas 32 semanas antes do infliximabe pelo menos dois surtos de inflamação ocular, foram tratados com infusões adicionais de infliximabe nas semanas 8, 16 e 24, havendo uma remissão completa em 60% dos casos⁽¹⁵⁾.

Neste estudo, o infliximabe utilizado em um paciente com uveíte posterior por doença de Behçet, refratária a corticosteróides e imunossupressores, suprimiu a inflamação ocular e possibilitou a retirada das drogas previamente usadas, desaparecendo seus efeitos colaterais. O resultado apresenta-se em conformidade com os dados publicados na literatura, e chama a atenção para o uso de uma droga que deve se utilizada com critérios – reservando-a principalmente para os casos refratários, e que tem mostrado, no geral, bons resultados. São necessários estudos controlados para avaliar melhor a eficácia do infliximabe no tratamento das uveítes, bem como estabelecer consensos sobre a dose e o tempo de tratamento a serem utilizados.

REFERÊNCIAS

- Kaklamani VG, Kaklamani PG: Treatment of Behçet's disease – an update. *Semin Arthritis Rheum* 30: 299-312, 2001.
- Santos-Lacombe M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, et al.: Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalm Res* 33: 251-5, 2001.
- Bardak Y, Aridogan BC: The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behcet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 12: 53-8, 2004.
- Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, et al.: Cytokine production profile in patients with Behcet's Disease treated with infliximab. *Cytokine* 24: 210-18, 2003.
- Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC: Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 60: 637, 2001.

6. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN: Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 358:295-6, 2001.
7. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J, Schlincker A, Martin-Mola E: Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 358:1644, 2001.
8. Banares A, Abasolo L, Macarron P, Hernandez C, Jover JÁ, Fernandez B: Treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF-alpha (infliximab). *Arthritis Rheum* 44 (suppl); S120. Abstract 408, 2001.
9. Triolo G, Vadala M, Accardo-Palumbo A, et al.: Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody treatment for ocular Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 61: 560-1, 2002.
10. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM: Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 132: 414-22, 2002.
11. Joseph A, Raj D, Dua HS, Powell PT, Lanyon PC, Powell RJ: Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. *Ophthalmology* 110: 1449-53, 2003.
12. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L et al.: Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 4: 19, 2003.
13. Mansour AM: Infliximab treatment of posterior uveitis. *Ophthalmology* 111: 197-8, 2004.
14. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Akova YA, Demirhan B, Boyacioglu S: Failure of infliximab treatment and occurrence of erythema nodosum during therapy in two patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 43: 394-6, 2004.
15. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al.: Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 140: 404-6, 2004.
16. Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B, et al.: Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 22 (4 Suppl 34): S14-6, 2004.
17. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31: 1362-8, 2004.
18. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour, et al: Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNF α (infliximab). *Eye advance online publication* 24 Sep 2004.
19. Giansanti F, Barbera MC, Virgili V, Emmi L, Menchini U: Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 14: 445-8, 2004.