



# PSORÍASE E LESÕES PSORIASIFORMES PARAXODAIS A INFLIXIMAB NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA ANÁLISE FARMACOCINÉTICA

Rodrigues IC<sup>1</sup>, Serrazina J<sup>1</sup>, Fernandes S<sup>1</sup>, Bernardo S<sup>1</sup>, Gonçalves AR<sup>1</sup>, Santos PM<sup>1</sup>, Baldaia C<sup>1</sup>, Valente A<sup>1</sup>, Correia L<sup>1</sup>, Marinho RT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte

## INTRODUÇÃO

Embora utilizados no tratamento da psoríase, os fármacos anti-TNF $\alpha$  podem paradoxalmente induzir o aparecimento de lesões psoriáticas e psoriasiformes (PSSL) em doentes com doença inflamatória intestinal (DII). Esta é das reações adversas mais comuns<sup>1</sup>. São fatores de risco o sexo feminino e história pessoal ou familiar de psoríase ou eczema<sup>2</sup>. O seu mecanismo poderá estar relacionado com a desregulação de citocinas na pele<sup>2</sup>.

A monitorização terapêutica de fármacos anti-TNF $\alpha$ , com vista a otimizar os níveis séricos de fármaco, tem um papel importante no tratamento da DII. Contudo, o impacto dos níveis séricos de anti-TNF $\alpha$  nas reações adversas foi ainda pouco explorado<sup>2,3</sup>.

Procurámos avaliar a associação entre níveis séricos de Infliximab (IFX), atividade inflamatória (calprotectina fecal) e o desenvolvimento de PSSL em doentes com DII.

## MÉTODOS

Estudo retrospectivo incluindo doentes com Doença de Crohn e Colite Ulcerosa sob monitorização proativa de IFX, acompanhados num centro terciário.

Os níveis séricos de IFX foram determinados utilizando um ensaio sensível a fármaco (LISA-TRACKER®, Theradiag). Incluíram-se na definição de PSSL, lesões cutâneas com aparecimento *de novo* sob IFX e cujo diagnóstico foi confirmado por dermatologista. A análise estatística foi realizada utilizando SPSS v21.0.

## RESULTADOS

De uma *cohort* de 135 doentes consecutivos sob monitorização proativa com IFX identificaram-se **15** doentes (11.1%) com PSSL, predominantemente do sexo feminino (80%), com idade mediana de 52 anos (38-63 anos). Destes, 12 doentes tinham diagnóstico de Doença de Crohn e 3 de Colite Ulcerosa.

Número absoluto de doentes	Regime de tratamento
6	10 mg/kg, 6-6 semanas
5	5 mg/kg, 8-8 semanas
2	10 mg/kg, 4-4 semanas
1	10 mg/kg, 8-8 semanas
1	5 mg/kg, 6-6 semanas

Tabela 1 – Regimes de tratamento com IFX à data do desenvolvimento de PSSL

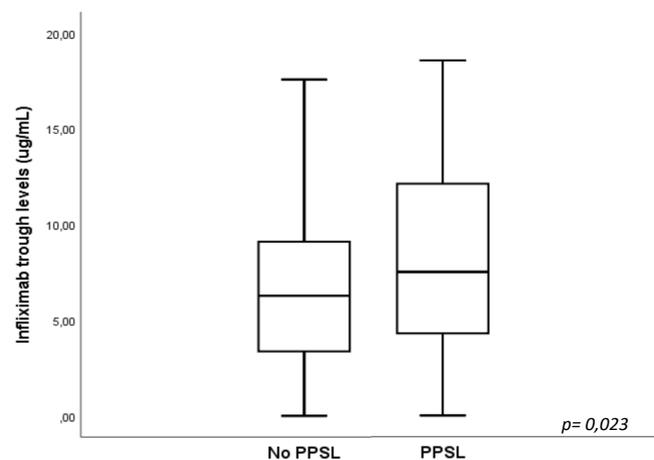


Gráfico 1 - Níveis séricos de IFX em doentes com e sem PSSL

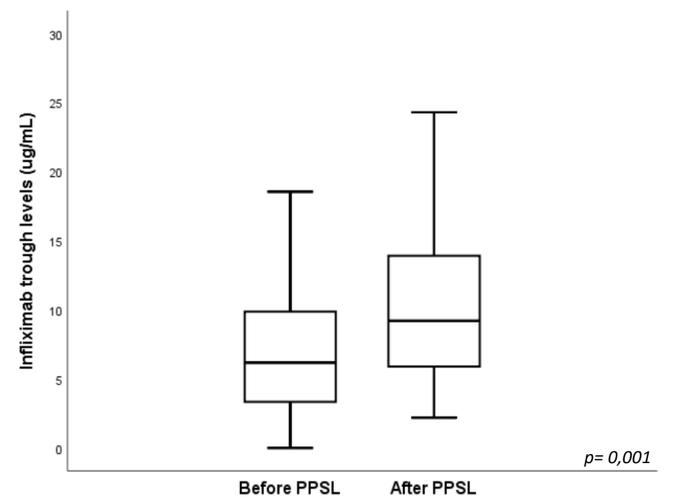


Gráfico 2 - Comparação de níveis séricos de IFX em doentes com PSSL antes e após desenvolvimento de PSSL.

Verificou-se um aumento significativo dos níveis séricos de IFX antes e após o surgimento das PSSL: 6.18  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (3.28-9.91) vs 9.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (5.89-13.91),  $p=0.001$ . Treze dos 15 doentes (86.7%) encontravam-se em remissão clínica e de calprotectina fecal (<250  $\mu\text{g}/\text{g}$ ), mediana 41 $\mu\text{g}/\text{g}$  (30-103). Oito doentes (53.3%) necessitaram de descontinuação do tratamento (3 realizaram *switch* para ustecinumab).

Doentes com PSSL apresentaram níveis mais elevados de IFX: 7.27  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4.02-10.86) vs 6.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (3.37-9.14),  $p=0.023$ , comparativamente a doentes sem PSSL. O sexo feminino [OR 4.84 95%CI (1.23-19.00),  $p=0.024$ ], e pelo menos um doseamento de IFX  $\geq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$  [OR 5.66 95%CI (1.40-22.87),  $p=0.015$ ] associaram-se de forma independente a um aumento do risco de desenvolver PSSL.

## CONCLUSÕES

Confirmámos uma associação entre PSSL, sexo feminino e Doença de Crohn.

Doentes do sexo feminino e com valores de IFX > 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  apresentaram um risco superior de desenvolver PSSL.

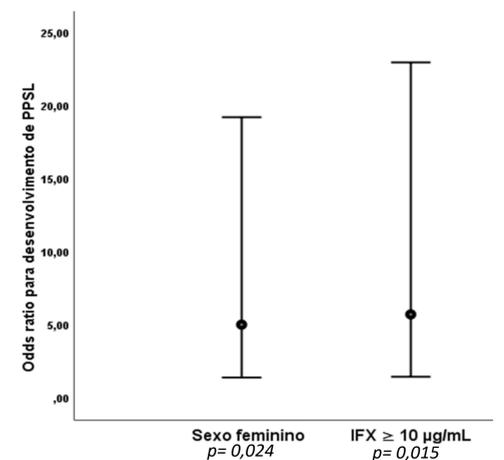


Gráfico 3 - Doentes do sexo feminino e com valores de IFX >10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  apresentaram um risco superior de desenvolver PSSL

## REFERÊNCIAS

- Peer FC, Miller A, Pavli P, Subramaniam K. Paradoxical psoriasiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. Intern Med J. 2017 Dec;47(12):1445-1448. doi: 10.1111/imj.13637. PMID: 29224199.
- Coutzac C, Chapuis J, Poullenot F, Chabrun E, Capdepon M, Blanco P, Laharie D. Association Between Infliximab Trough Levels and the Occurrence of Paradoxical Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Case-Control Study. J Crohns Colitis. 2015 Nov;9(11):982-7. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv159. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26351388.
- Cleynen I, Van Moerkercke W, Billiet T, Vandecandelaere P, Vande Castele N, Breynaert C, Ballet V, Ferrante M, Noman M, Assche GV, Rutgeerts P, van den Oord JJ, Gils A, Segaeert S, Vermeire S. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2016 Jan 5;164(1):10-22. doi: 10.7326/M15-0729. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26641955.