



# IMUNOGENICIDADE RELACIONADA AO USO DE ANTI-TNF- $\alpha$ NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: UMA REVISÃO LITERÁRIA

**Palavras-Chave:** Anti-TNF, DII, imunogenicidade

**Autores/as:**

**Ana Paula Menezes de Freitas Franceschini [PUCCAMP], Livia Moreira Genaro [UNICAMP],  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raquel Franco Leal (orientadora) [UNICAMP].**

## INTRODUÇÃO:

A doença inflamatória intestinal (DII), caracterizada pelo caráter imunológico, crônico, recorrente e progressivo, inclui como subtipos a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU). Sua patogênese ainda não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que há influência de defeitos no sistema imune frente às mudanças na microbiota intestinal, da própria genética do paciente, e além de fatores ambientais, como estilo de vida estressante, dieta e tabagismo <sup>(1,2)</sup>. As metas terapêuticas residem não só no tratamento dos sintomas, mas na indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica <sup>(3)</sup>. Nesse contexto, a medicação biológica surge como alternativa terapêutica, pois possui função neutralizante das ações do TNF- $\alpha$ , levando à diminuição da inflamação, contribuindo, portanto, para a indução e manutenção da remissão da doença. Isso resulta em melhor qualidade de vida ao paciente por aliviar os sintomas e diminuir a necessidade de intervenção médica/cirúrgica e possíveis complicações <sup>(3,4,5)</sup>.

No entanto, cerca de um terço dos pacientes não responde à terapia com anti-TNF- $\alpha$  enquanto mais de 40% perde resposta ao tratamento dentro de um ano<sup>(6)</sup>. Não há consenso quanto ao significado de perda de resposta, alguns autores consideram apenas o ressurgimento de sintomas enquanto outros, dentre outras definições, consideram volta dos sintomas com retorno da inflamação<sup>(7)</sup>. No entanto, sabe-se que a imunogenicidade, isto é, a tendência de alguns medicamentos em formar anticorpos contra eles mesmos, ao se tornarem gatilho para o sistema imune, é uma dentre as várias possíveis causas para essa perda de resposta ao tratamento nas DII<sup>(1,8)</sup>. Nesse sentido, uma vez identificada a correlação entre a perda de resposta à medicação biológica e a imunogenicidade é necessário adequar e otimizar a terapêutica para esses pacientes. Para lidar com a diminuição sérica da medicação biológica, estudos sugerem alternativas, dentre elas aumento da dose, troca por um anti-TNF- $\alpha$  diferente, além da adição de outra medicação concomitante ou, em último caso, intervenção cirúrgica.<sup>(7,9)</sup>

Portanto, a melhor estratégia deve ser escolhida para cada caso com o objetivo de ganho de resposta e continuidade do sucesso do tratamento. Para isso, discute-se na literatura a importância de uma monitorização terapêutica da droga (MTD), que permite uma abordagem personalizada de tratamento por meio da quantificação sérica da droga, bem como de seus anticorpos antagonistas. Isso possibilita uma detecção mais precoce de anticorpos e de possíveis perdas de resposta ao tratamento quando comparada a avaliação empírica tradicional, permitindo

maiores taxas de sucesso da terapêutica e consequente manutenção da qualidade de vida do paciente.

## **METODOLOGIA:**

A metodologia desse trabalho consistiu em uma revisão literária de artigos no PUBMED, e teve como objetivo analisar e sintetizar informações de estudos publicados relacionados à associação da imunogenicidade com medicações biológicas bloqueadoras de TNF- $\alpha$  utilizadas como terapêutica nas DIIs.

Foram selecionados artigos posteriores a 2008, em inglês ou português, artigos de revisão e revisão sistemática, e estudos de delineamento experimental ou observacional. Artigos anteriores a 2008 e que não abordavam o uso de Infliximabe e/ou Adalimumabe foram excluídos, bem como artigos que tratavam de medicação biológica em outras doenças, além de DII em população pediátrica. Por se tratar de uma revisão literária, não houve necessidade de submissão para aprovação de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Os anticorpos anti—TNF- $\alpha$ , quando presentes, podem levar à diminuição dos níveis séricos da medicação. A literatura descreve alguns dos mecanismos conhecidos para que isso ocorra, sendo eles a formação de imunocomplexos e o bloqueio da ligação do medicamento à citocina inflamatória. Nesse último, a ligação dos anticorpos com as moléculas de fármaco pode mudar a morfologia da molécula, impedindo sua ligação correta com a citocina TNF-alfa, bem como também pode impedir a ligação da sua porção Fab na mesma citocina. Já a formação de imunocomplexos também prejudica a ação do fármaco, na medida que o conjunto anticorpo-molécula é mais facilmente depurado pelo organismo, diminuindo o tempo de ação da terapia. <sup>(10)</sup>

Alguns fatores, como como genética do paciente, manejo da medicação e esquema de dosagem são algumas das possíveis causas correlacionadas com a perda de eficácia da medicação associada a imunogenicidade <sup>(9)</sup>. Na medida que diversos estudos mostraram relações favoráveis entre os níveis séricos de medicação anti-TNF- $\alpha$  e desfecho clínico. <sup>(11,12)</sup> é importante encaixar uma estratégia terapêutica adequada para combater os efeitos da imunogenicidade. Essas consistem, principalmente, em otimização de dose (com aumento da dosagem ou diminuição do intervalo de aplicação), troca por um biológico de classe diferente e/ou adição de uma medicação concomitante, sendo ela um imunomodulador. <sup>(7,9)</sup>

Essas estratégias possuem maior custo-benefício quando auxiliadas pela monitorização terapêutica da droga (MTD), na qual ocorre a mensuração dos níveis séricos de medicação e anticorpos contra a droga. Essa análise permite uma detecção precoce da formação de anticorpos e de possíveis falhas ao tratamento quando comparadas a uma avaliação empírica. Além disso, auxilia na escolha da melhor e mais específica conduta médica para cada caso, na medida que permite a identificação do tipo de perda de resposta, podendo ser por imunogenicidade, por níveis inadequados de fármaco ou defeitos na farmacodinâmica do organismo. <sup>(13)</sup> Por isso, a MTD diminui os riscos de hospitalização e aumenta a probabilidade de sucesso no tratamento. <sup>(14)</sup>

A monitorização terapêutica da droga pode tanto ocorrer de forma reativa – quando o paciente já apresenta sinais de perda de resposta- quanto proativa- quando o paciente ainda responde bem ao tratamento estabelecido e os níveis de anticorpos podem ser detectáveis ou não e os níveis de droga subterapêuticos ou supratherapêuticos<sup>(13)</sup>. Nesses casos, literatura recomenda,

resumidamente, em caso de níveis supra ou terapêuticos” de droga, independente dos anticorpos estarem presentes ou não, troca da classe de medicação biológica. Por outro lado, caso os níveis de droga forem subterapêuticos, fica indicada a troca da medicação quando os anticorpos estão altos/presentes e intensificação de dose quando estão baixos/ausentes. <sup>(13)</sup>

A técnica mais utilizada para os fins de monitorização é o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), sendo este um teste de alta sensibilidade e especificidade que permite avaliação de anticorpos solúveis, sendo capaz de identificar tanto níveis séricos da medicação, quanto a formação de anticorpos anti-droga. Apesar das vantagens, o teste necessita de ambiente equipado e pessoal treinado para ser utilizado, sendo assim, sua aplicabilidade é dificultada em centros médicos não especializados e ambientes extra-laboratoriais. Testes mais rápidos e simples como os ensaios de fluxo lateral também existem e podem ser utilizados pelos próprios pacientes, possuindo a mesma eficácia e aplicabilidade, embora mais estudos sejam necessários para expandir sua aplicabilidade. <sup>(15)</sup>

## CONCLUSÕES:

Nossa revisão de literatura descreve a relação existente entre a formação de anticorpos e o uso de imunobiológicos da classe dos anti-TNF- $\alpha$ . A resposta imune do organismo e a formação de anticorpos leva, na maior parte dos casos, a uma menor eficiência da medicação e conseqüente perda de resposta ao tratamento. Nesse sentido, é descrita a importância de uma monitorização terapêutica da droga na eficácia do tratamento, já que essa pode diagnosticar precocemente a formação de anticorpos ou até impedir a sua formação por meio da adoção de estratégias terapêuticas específicas disponíveis.

Existem testes efetivos para esse fim, mas que necessitam de local e equipamentos especializados, nem sempre disponíveis em todos os centros de tratamento. Apesar de testes que podem ser usados foram do ambiente laboratorial já existirem, esses ainda precisam de ajustes de aplicabilidade e sensibilidade. Há, portanto a necessidade de expandir os estudos relacionados a monitorização terapêutica para melhorar as técnicas já existentes a fim de que auxiliem cada vez mais em um tratamento otimizado e eficaz para os pacientes portadores de DII.

## BIBLIOGRAFIA

1. HOLLERAN, Grainne et al. The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease. **International journal of molecular sciences**, Rome, v. 18, p. 2020, 2017
2. ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. Epidemiology and risk factors for IBD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Boston, v. 12, p.205-217, 2015
3. FEUERSTEIN, Joseph D.; CHEIFETZ, Adam S.. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. **Mayo Clinic Proceedings**, Boston, v. 92, p.1088-1103, 2017
4. CASSINOTTI, Andrea; ARDIZZONE, Sandro; PORRO, Gabriele Bianchi. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. **Biologics: targets & therapy**, Milan, v. 2, p. 763, 2008
5. ZALTMAN, Cyrla et al. Crohn's disease - treatment with biological medication. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 65, p.554-567, 2019

6. GECSE, Krisztina B.; LAKATOS, Péter L. Biologicals and biosimilars in IBD — the road to personalized treatment. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, Budapest, v. 14, p.74-76, 2017
7. BEN-HORIN, Shomron et al. Loss of Response to Anti-Tumor Necrosis Factors: What Is the Next Step?. **Digestive Diseases**, Tel-Aviv, v. 32, p.384-388, 2014
8. MOSS, A. C.; BRINKS, V.; CARPENTER, J. F. Review article: immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - the role of patient, product and prescriber factors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Boston, v. 38, p.1188-1197, 2013
9. BEN-HORIN, S.; CHOWERS, Y. loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Tel-Aviv, v. 33, p. 987-995, 2011
10. BENDTZEN, Klaus. Immunogenicity of Anti-TNF- $\alpha$  Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. **Frontiers in Immunology**, Copenhagen, vol. 6, p.109, 2015
11. YARUR, Andres J et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. **Gut**, Miami, v. 65, p. 249-55, 2016
12. PAPAMICHAEL, Konstantinos; CHEIFETZ, Adam S. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. **Frontline Gastroenterology**, Boston, v. 7, p.289-300, 2016
13. MITREV, N et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Sydney, v. 46, p. 1037-1053, 2017
14. GUIDI, Luisa et al. Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. **Journal of Crohn's & colitis**, Rome, v. 12, p.1079-1088, 2018
15. CROWTHER, John R. **The ELISA Guidebook. 2ed.** New Jersey, Springer, 2009