

## Panfleto #11: "BIOLÓGICOS" PARA O TRATAMENTO DA ASMA

Por mais de meio século, os corticosteroides ("esteroides") têm sido a base de nossa terapia anti-inflamatória para a asma (e para muitas outras condições inflamatórias em outras partes do corpo, como nas articulações (por exemplo, artrite reumatoide), pele (por exemplo, psoríase), olhos (por exemplo, uveíte), intestinos (por exemplo, colite ulcerativa) e muitas outras. Os esteroides tratam a inflamação com um "pincel largo", tendo efeitos em muitos grupos de substâncias químicas em todo o corpo, algumas das quais compreendemos, outras são desconhecidas. O resultado é a supressão bem-sucedida de muitos tipos de inflamação, mas também, muitos efeitos colaterais indesejáveis e prejudiciais, quando transportados pelo corpo por meio da corrente sanguínea. Aqueles que precisaram tomar comprimidos de esteroides por qualquer período de tempo sabem que eles são uma "faca de dois gumes", cortando tanto para o bem quanto para o mal (consulte o [Panfleto nº 6: "Esteroides em Forma de Comprimido"](#) ) do Mass General Brigham Asthma Center).

Como acontece com muitos medicamentos, o uso de esteroides surgiu como resultado de observação empírica. Observou-se que o extrato das glândulas adrenais de vacas tinha efeitos benéficos; a substância ativa foi então purificada e sintetizada quimicamente, e esse derivado purificado passou a fazer parte de nosso arsenal médico. Ao longo do tempo, com o avanço da ciência, foram identificadas algumas das vias químicas pelas quais os esteroides exercem seus efeitos.

Mas e se fosse possível abordar o tratamento da asma de uma maneira diferente? E se, com nossas técnicas modernas de biologia celular e molecular, pudéssemos começar identificando as substâncias químicas que são importantes na asma, em particular aquelas que são importantes para causar a inflamação característica da asma, e depois desenvolver medicamentos para bloquear a atividade dessas substâncias? Presumivelmente, quanto mais direcionados forem os nossos medicamentos, menos efeitos colaterais indesejáveis ("fora do alvo") eles terão. É aí que reside a notável revolução em muitos campos da medicina moderna, incluindo o tratamento da asma grave e persistente, com o uso generalizado de anticorpos monoclonais direcionados.

### **Anticorpos monoclonais**

Uma maneira de criar um medicamento que seja muito específico para seu alvo e não amplamente ativo (como os esteroides) é produzir uma proteína - em particular, um anticorpo - moldada especificamente para a molécula importante que se está tentando bloquear. Você já

deve saber, com base em suas leituras sobre asma alérgica, que o corpo produz naturalmente esses anticorpos direcionados de forma restrita contra alérgenos em nosso ambiente. Esses anticorpos são muito específicos: os que são moldados para se ligar ao alérgeno do pelo do gato não se ligam ao alérgeno do ácaro e vice-versa. Um grande avanço na terapêutica médica foi a capacidade de sintetizar em laboratório anticorpos com alvos semelhantes. Todos esses anticorpos fabricados têm exatamente o mesmo tamanho e formato; são produzidos em laboratório a partir de apenas um grupo de células produtoras de anticorpos. Por isso, eles são "monoclonais". Quando os anticorpos monoclonais são administrados e distribuídos por todo o corpo, eles "procuram" e se ligam às moléculas específicas para as quais foram projetados, impedindo-as de reagir com outras substâncias químicas no corpo e, assim, inibindo os processos biológicos (nesse caso, a inflamação asmática) que, de outra forma, causariam. Como esses medicamentos são secretados por células em cultura, em vez de serem montados a partir de átomos usando a química, eles são chamados de "biológicos".

## Quais são os Alvos dos Anticorpos Monoclonais na Asma?

A asma é uma doença complexa causada por mecanismos que diferem entre pessoas diferentes. Nenhuma "molécula-chave da asma" foi identificada ou é provável que exista. Entretanto, para algumas pessoas com asma, especialmente aquelas que sofrem de alguma forma de asma alérgica, foram identificados os principais alvos moleculares para os anticorpos monoclonais. Até o momento, esses são os alvos mais importantes em pessoas com asma alérgica - asma caracterizada pelo excesso de proteína alérgica (imunoglobulina E, "IgE") ou pelo excesso de células alérgicas (os glóbulos brancos chamados eosinófilos, ou ambos. Em particular, agora existem anticorpos monoclonais que se ligam à proteína imunoglobulina E (independentemente do alérgeno que foi projetado para reconhecer); às proteínas que sinalizam de uma célula para a outra, chamadas interleucinas; e à proteína ativadora do sistema imunológico produzida pelas células de revestimento das vias aéreas, a linfopoiétina estromal tímica (conhecida como TSLP, em inglês). Entre as interleucinas, os anticorpos monoclonais eficazes no tratamento da asma têm como alvo a interleucina-5 (conhecida como IL-5), a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-13 (IL-13). As interleucinas 4, 5 e 13 e a TSLP desempenham papéis importantes na ativação e atração de eosinófilos para as vias aéreas, que são fundamentais para a inflamação asmática em muitas pessoas.

Portanto, aqui estão os anticorpos monoclonais atuais usados para tratar a asma alérgica/eosinofílica:

Nome Genérico	Nome da Marca	Alvo
Omalizumabe	<i>Xolair</i> <sup>®</sup>	Immunoglobulin E
Benralizumabe	<i>Fasenra</i> <sup>®</sup>	Interleukin 5
Mepolizumabe	<i>Nucala</i> <sup>®</sup>	Interleukin 5
Reslizumabe	<i>Cinqair</i> <sup>®</sup>	Interleukin 5
Dupilumabe	<i>Dupixent</i> <sup>®</sup>	Interleucinas 4 e 13
Tezepelumabe	<i>Tezspire</i> <sup>®</sup>	TSLP

Você pode ver a convenção de nomes para anticorpos monoclonais: todos terminam em *-mabe*. É muito provável que, à medida que mais proteínas-chave envolvidas na inflamação asmática forem identificadas e mais anticorpos monoclonais forem produzidos para inibir sua ação, essa lista de novos "produtos biológicos" para o tratamento da asma aumentará. Já existem anticorpos monoclonais para tratar outras doenças inflamatórias, nas quais moléculas diferentes conduzem os processos inflamatórios, incluindo os exemplos de inflamação citados acima: artrite reumatoide, psoríase, uveíte, colite ulcerativa e muitas outras.

## Quem Pode se Beneficiar com Esses Produtos Biológicos?

Nem todas as pessoas com asma se beneficiariam do tratamento com um medicamento biológico ou o considerariam necessário. O maior impacto desses medicamentos ocorreu entre pessoas com asma muito grave, caracterizada por ataques graves recorrentes que exigem comprimidos de esteroides. Para a maioria desses medicamentos, o tratamento é limitado a pessoas que têm um número excessivo de eosinófilos no sangue ou evidências de alergias, juntamente com altos níveis de imunoglobulina E. Nesses casos, os biológicos provaram ser um "divisor de águas". Na maioria dos casos, eles conseguiram reduzir os sintomas, diminuir a frequência dos ataques de asma e reduzir a necessidade de esteroides inalatórios orais ou em doses muito altas. Para aqueles que dependiam de comprimidos de esteroides frequentes ou até mesmo diários para controlar a asma, a liberação desses esteroides orais pode parecer milagrosa.

## Como os produtos biológicos são administrados?

Todos os produtos biológicos usados no tratamento da asma, com exceção de um, são administrados por injeção sob a pele. A exceção, o reslizumabe(*Cinqair*<sup>®</sup>), é administrado diretamente nas veias (por via intravenosa). Alguns são administrados a cada duas semanas, outros a cada quatro semanas (e um deles, o benralizumabe[*Fasenra*<sup>®</sup>], é administrado a cada oito semanas após os três meses iniciais de terapia). Muitas vezes, por segurança, a primeira dose do medicamento é administrada no consultório do médico e é solicitado que você aguarde sob observação médica por 30 a 60 minutos para garantir que não haja nenhuma reação adversa imediata. No entanto, todos os medicamentos biológicos usados na asma foram aprovados para autoadministração em casa. Todos aqueles que são administrados por

injeção estão disponíveis em "autoinjetores" fáceis de usar, facilitando a autoadministração na pele do abdômen ou da coxa... ou você pode pedir a ajuda de familiares ou amigos para aplicar a injeção.

## Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais desagradáveis foram relativamente poucos. Dependendo do produto biológico que o médico escolher para você, os efeitos colaterais podem incluir dor generalizada, um risco ligeiramente maior de infecção por varicela zoster (herpes zoster), conjuntivite inflamatória e reações do tipo anafilático muito raras (com omalizumabe, *Xolair*<sup>®</sup>). A segurança desses novos medicamentos durante a gravidez e a amamentação é, em sua maior parte, desconhecida (sendo que, no momento, a maior parte das evidências de segurança durante a gravidez foi coletada para o omalizumabe, *Xolair*<sup>®</sup>).

O custo dos produtos biológicos é muito alto, muitas vezes maior do que o inalador mais caro para asma.

O lado positivo é que vários desses produtos biológicos desenvolvidos para tratar a asma demonstraram ter efeitos benéficos em outras doenças inflamatórias, como abaixo. As moléculas específicas que eles foram projetados para bloquear são ativas não apenas na asma, mas também nesses outros distúrbios inflamatórios relacionados. Ao escolher um medicamento biológico para tratar sua asma, seu médico provavelmente considerará se você se beneficiaria de qualquer uma dessas outras ações favoráveis do medicamento.

Nome Genérico	Nome da Marca	Também aprovado para uso em:
Omalizumabe	<i>Xolair</i> <sup>®</sup>	Alergias alimentares; urticária crônica; sinusite com pólipos nasais
Mepolizumabe	<i>Nucala</i> <sup>®</sup>	Asma com vasculite alérgica; sinusite com pólipos nasais
Dupilumabe	<i>Dupixent</i> <sup>®</sup>	Esofagite eosinofílica; eczema; sinusite com pólipos nasais