Capítulo 5B

Perspectivas terapêuticas das DII Biológicos

Marco Antônio Zerôncio

Existem três medicações biológicas aprovadas no Brasil para tratamento da DII: o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe. Todas elas têm o mesmo mecanismo de ação que consiste na inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), uma das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na imunopatogênese da DII. O infliximabe e o adalimumabe são imunoglobulinas monoclonais da classe IgG₁, sendo o infliximabe uma molécula híbrida (25% não humana) para uso intravenoso e o adalimumabe uma molécula 100% humana para uso subcutâneo. O certolizumabe é formado por uma porção Fab de imunoglobulina da classe IgG₁ 95% humana acoplada a duas moléculas de polietilenoglicol para uso subcutâneo. O infliximabe está indicado no Brasil para tratamento da doença de Crohn (DC) e da retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave com falha à terapia tradicional, enquanto que o adalimumabe está indicado para tratamento da DC moderada a grave com falha à terapia tradicional e aguarda aprovação no Brasil para tratamento da RCU. O adalimumabe já foi aprovado para tratamento da RCU no exterior. O certolizumabe tem aprovação atualmente apenas para tratamento da DC moderada a grave. Na DC fistulizante perianal, essas drogas têm apresentado os melhores resultados terapêuticos até o presente quando aliadas ao tratamento cirúrgico com exame sob anestesia, podendo ser indicadas como tratamento inicial em muitos casos.

A terapia biológica anti-TNF pode ser iniciada com qualquer um dos três medicamentos citados, tendo em vista a similaridade de eficácia (60-70% de remissão clínica em um ano) e de eventos adversos. A preferência do paciente quanto à forma de administração pode ser considerada (venosa x subcutânea), assim como a necessidade de maior controle médico quanto à aderência (infusões agendadas e registradas na via venosa). Ao contrário da terapia tradicional com corticoides, aminossalicilatos e imunossupressores, os medicamentos anti-TNF podem ser usados tanto na indução quanto na manutenção da remissão da DII moderada a grave. Lembramos aqui a indicação dos corticoides apenas para indução da remissão de formas moderadas e graves da DII, dos aminossalicilatos na indução e na manutenção da remissão nas formas leves e moderadas da RCU e dos imunossupressores apenas para manutenção da remissão da RCU e da DC. Outras vantagens da terapia biológica sobre as demais são: melhor perfil de segurança quanto a infecções oportunistas quando comparada com a corticoterapia e maior capacidade de cicatrização tecidual, um resultado terapêutico diretamente relacionado à redução no número de complicações, hospitalizações e cirurgias.

A associação da terapia biológica anti-TNF com azatioprina melhora os resultados do tratamento conforme estudo realizado com infliximabe, levando a um maior percentual de remissão clínica e de cicatrização tecidual em um ano. Entretanto, há um discreto aumento na incidência de infecções devido à dupla imunossupressão. Como não há estudos específicos com adalimumabe e certolizumabe, muitos especialistas associam azatioprina a esses medicamentos por extrapolação de dados do estudo feito com infliximabe. A associação de anti-TNF com azatioprina por um período superior a dois anos pode se relacionar com o surgimento de linfoma hepatoesplênico de células T, principalmente em jovens do sexo masculino, apesar de ser uma complicação ainda considerada excepcionalmente rara. A relação risco-benefício neste contexto deve sempre ser considerada. Quando a opção for a suspensão de uma das drogas (anti-TNF ou azatioprina) na manutenção da remissão de longo prazo, é importante salientar que o risco de reativação da inflamação na retirada do anti-TNF é maior do que na retirada da azatioprina.

Alguns cuidados são essenciais na prescrição da medicação biológica anti-TNF. Devido ao risco de reativação de tuberculose latente, os pacientes devem realizar PPD e radiografia do tórax previamente. Pacientes com PPD reator devem receber isoniazida durante seis meses, muito embora seja permitido o início do anti-TNF com 4-8 semanas de tratamento. Pacientes com sorologia positiva para vírus da hepatite B devem receber orientação de especialista para uso de tenofovir, uma vez que há risco de reativação grave desta virose durante o uso de anti-TNF. Quando houver infecção pelo HIV, recomenda-se da mesma forma uma consulta com especialista e a terapia anti-TNF pode ser realizada quando a contagem de CD4 for superior a 350. São preconizadas vacinações para hepatite B, influenza, pneumococo, HPV e varicela. O tratamento está contraindicado nos casos de insuficiência cardíaca graus III e IV e doença desmielinizante. Caso surja alguma infecção após início da terapia, a administração do anti-TNF deve ser interrompida até que seja debelada a infecção. Existe um discreto aumento na probabilidade de se desenvolver melanoma durante o uso de anti-TNF, portanto é necessária orientação quanto à proteção solar.

Alguns pacientes não respondem ao tratamento anti-TNF, seja no início (falha primária) ou após uma resposta satisfatória inicial (falha secundária). Nos casos de falha primária, é possível haver resultado satisfatório com um segundo ou terceiro anti-TNF, muito embora os índices de resposta sejam progressivamente menores. Nos casos de falha secundária, a conduta deveria ser baseada nas concentrações séricas da droga e de anticorpos antidroga, entretanto essas análises não estão disponíveis no Brasil. Pacientes que mantêm níveis séricos baixos de anti-TNF e de anticorpo antidroga apresentam maior benefício com aumento da dose ou encurtamento do intervalo entre as doses. Por outro lado, aqueles com níveis séricos baixos de anti-TNF com níveis altos de anticorpo antidroga têm maior benefício com a troca do anti-TNF. Quando os níveis de anti-TNF são altos com níveis baixos de anticorpo antidroga, a melhor alternativa é então a troca por outra classe de medicamento com diferente mecanismo de ação. Na falta de tais aferições, é estatisticamente mais provável a recuperação do efeito clínico com a otimização do tratamento como mesmo anti-TNF antes de se pensar em substituí-lo.

Outros medicamentos biológicos vêm sendo testados em diversas pesquisas clínicas. O vedolizumabe, uma imunoglobulina monoclonal anti-integrina, já foi aprovado no exterior para tratamento da DC e da RCU. Sua ação consiste na inibição da migração de leucócitos (diapedese) da corrente sanguínea para o tecido inflamado. Os índices de resposta e remissão foram mais expressivos para o vedolizumabe na RCU. O ustekinumabe é outra imunoglobulina monoclonal dirigida contra uma fração comum a duas importantes interleucinas pró-inflamatórias, a IL-12 e a IL-23, portanto impedindo sua ação como ampliadoras da resposta imunológica. Nestes casos, os melhores resultados foram obtidos em pacientes com DC. O tofacitinibe é uma droga usada pela via oral que tem a capacidade de reduzir a ação de diversas citocinas pró-inflamatórias através da inibição de uma enzima denominada Jano-kinase, uma via comum no processo de sinalização intracelular para várias interleucinas. Os resultados preliminares do tofacitinibe foram muito bons com relação à RCU.

Em conclusão, percebemos que a terapia biológica na DII trouxe uma mudança significativamente positiva para a vida dos pacientes afetados, melhorando os resultados do tratamento e a qualidade de vida quando comparada às terapias tradicionais. São necessários cuidados especiais antes e durante o uso de drogas anti-TNF a fim de minimizar riscos. Novas drogas biológicas podem chegar ao mercado nos próximos anos para utilização nos casos de falha à terapia anti-TNF.

Referências bibliográficas

1. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;7;20(29):9675-9690.
2. Van Assche G et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010;4:7-27.
3. Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* 2010;4:28-62.
4. Kamm MA, Ng SC, Cruz P, Allen P, Hanauer SB. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2366-2391.
5. Rahier JF et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009.
6. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1018-1048.
7. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price F, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1409-1422.
8. Magro F et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohn's Colitis* 2014;8:31-44.

9. Shergill AK, Terdiman JP. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2670-2677.
10. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arch Gastroenterology* 2010;47(3):313-325.
11. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay J, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2012;6:965-990.
12. Dignass A, Lindsay J, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Öresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis* 2012;6:991-1030.
13. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho G, Satsangi J, Bloom S. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
14. Louis E. Strategic use of immunosuppressants and anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2013;31:207-212.