



Biomarcadores podem orientar a escolha de imunobiológicos no tratamento da asma

Biomarkers may guide the choice of biologics in asthma treatment

Rosana Câmara Agondi¹

Nos últimos anos, agentes imunobiológicos foram aprovados para o tratamento da asma com o objetivo de se obter maior eficácia e menor frequência de efeitos colaterais dos medicamentos convencionais, principalmente os corticoides (sistêmicos ou inalados). O uso frequente de corticoides sistêmicos (exacerbações de asma ≥ 2 por ano) e/ou o uso de corticoide inalado em doses elevadas por períodos prolongados, como ocorre na asma grave, estão associados a diversos efeitos colaterais, que incluem osteoporose, obesidade, diabetes, catarata, hipertensão e distúrbios psicológicos/psiquiátricos.

Os imunobiológicos são agentes terapêuticos, de alto peso molecular, sintetizados por organismos vivos. Eles atuam sobre moléculas específicas (terapia-alvo) e, portanto, os efeitos colaterais tendem a ser menos frequentes. Os anticorpos monoclonais são um exemplo de terapia imunobiológica, e vários deles são recomendados no *step 5* do tratamento da asma pela GINA (*Global Initiative for Asthma*). O omalizumabe (anti-IgE) foi adicionado às recomendações da GINA em 2002, o mepolizumabe (anti-IL-5) em 2016, o reslizumabe (anti-IL-5) e benralizumabe (anti-IL-5R) em 2017 e, a partir de 2019, também foi incluído o dupilumabe (anti-IL-4R). Como identificar o anticorpo monoclonal ideal para cada paciente não é uma tarefa fácil. Muitos biomarcadores são sugeridos na literatura para auxiliar na escolha deste monoclonal ideal. Um biomarcador é um indicador mensurável que

desempenhe um papel importante nos diagnósticos, prognósticos e tratamentos das doenças. Sessenta a 70% dos pacientes apresentam asma de perfil T2, cuja fisiopatologia envolve uma resposta via células T *helper 2* (Th2) ou células linfoides inatas-2 (ILC2). O perfil Th2 envolve uma fase de sensibilização a um aeroalérgeno, com ativação de linfócitos B que passam a secretar IgE específica para este alérgeno. Estas IgEs, posteriormente, se ligam aos seus receptores de alta afinidade nos basófilos e mastócitos e estas células liberam diversas citocinas que, dentre as muitas funções, atraem eosinófilos para o trato respiratório.

Quando as células envolvidas são as ILC2s, vários estímulos, como vírus, bactérias, poluentes e alérgenos, atuam no epitélio respiratório que passa a secretar citocinas denominadas alarminas (IL-25, IL-33 e TSLP) que, por sua vez, ativam as células ILC2. Em ambas as vias (Th2 e ILC2), as principais citocinas envolvidas são as IL-4, IL-5 e IL-13. As citocinas IL-4 e IL-13 direcionam a produção de IgE e a quimiotaxia de eosinófilos para a mucosa respiratória, e a IL-5 participa da maturação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Portanto, todas estas citocinas e células envolvidas na resposta T2 se tornaram alvos importantes para o tratamento da asma. O desafio é encontrar quais biomarcadores poderiam demonstrar, com exatidão, a participação destas células e moléculas na fisiopatologia da asma do indivíduo.

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Com razão, a eosinofilia é considerada um biomarcador muito importante para comprovar uma inflamação T2, mas, rotineiramente, não se consegue quantificar estes eosinófilos na mucosa respiratória. Porém, outros exames podem substituir esta investigação, e um exemplo seria a pesquisa através do escarro induzido. Altos níveis de eosinófilos no escarro estão associados à asma não controlada, à asma mais grave e a exacerbações mais frequentes da asma. A eosinofilia pulmonar depende principalmente da IL-5, mas também da IL-4. As quimiocinas eotaxinas 1, 2 e 3 regulam seletivamente a migração de eosinófilos. As IL-4 e IL-13 induzem a expressão de eotaxinas pelo epitélio brônquico, fibroblastos e musculatura lisa brônquica e, juntamente com a IL-5, participam do recrutamento seletivo de eosinófilos para as vias aéreas.

Price DB e cols., em 2015, mostraram que o nível sérico de eosinófilos estaria associado a exacerbações de asma e/ou ao controle da asma, ou seja, os eosinófilos periféricos aumentados, a partir de 300 células/ μ L, estariam associados a maior chance de exacerbar e, conseqüentemente, menor controle da asma.

A pesquisa desta eosinofilia, portanto, poderia ser realizada através de biopsia de mucosa respiratória, escarro induzido, eosinofilia periférica e, também, através da pesquisa da fração exalada de óxido nítrico (FeNO). Tradicionalmente, o FeNO é considerado um marcador substituto para a inflamação eosinofílica.

Os níveis de FeNO sinalizam a atividade local da IL-4 e IL-13 na mucosa brônquica, porque essas citocinas aumentam a regulação do óxido nítrico sintase induzida (iNOS) no epitélio respiratório. Os níveis aumentados de FeNO e o aumento da contagem de eosinófilos no sangue estão associados à diminuição da função pulmonar e à asma não controlada quando comparados aos pacientes com níveis normais. A eosinofilia depende principalmente da IL-5, enquanto a via da IL-4/IL-13 parece não afetar a contagem de eosinófilos no sangue. Por outro lado, o bloqueio da IL-5 com um anticorpo monoclonal reduz significativamente a eosinofilia sistêmica, porém, não afeta os níveis de óxido nítrico exalado.

O FeNO tem várias utilidades clínicas, e seus níveis elevados predizem resposta ao corticoide inalado; quando o FeNO encontra-se elevado no paciente em tratamento com corticoide inalado, deve-se considerar a má aderência ao tratamento.

A IgE total elevada e a IgE específica positiva para aeroalérgenos direcionam para uma asma de perfil inflamatório T2, sendo que a IgE específica positiva confirma a asma alérgica. Entretanto, os níveis de IgE total se correlacionam fracamente com a gravidade da doença.

A orientação da GINA para a escolha do anticorpo monoclonal conforme os biomarcadores estão na Tabela 1.

Tabela 1

Escolha do anticorpo monoclonal conforme os biomarcadores

Escolha do mAb	anti-IgE	anti-IL-5/IL-5R	anti-IL-4R
Elegível	Asma alérgica IgE específica para aeroalérgenos, dose depende da IgE total e do peso Exacerbações no último ano	Asma eosinofílica grave Exacerbações no último ano EoP \geq 300 cel/ μ L	Asma eosinofílica grave/tipo 2 Exacerbações no último ano EoP \geq 150 cel/ μ L ou FeNO \geq 25 ppb Necessidade de manutenção de CO
Prediz boa resposta	EoP \geq 260 cel/ μ L FeNO \geq 20 ppb Atopia Asma de início na infância	EoP elevado Mais exacerbações no ano prévio Asma de início tardio Polipose nasal	EoP elevado FeNO elevado Polipose nasal

Em suma, os biomarcadores disponíveis até o momento poderiam, de certa forma, orientar a escolha dos imunobiológicos no tratamento da asma. Porém, futuramente, com o maior entendimento da fisiopatologia da asma, novos e mais precisos biomarcadores poderão ser utilizados para que, cada vez mais, se faça a medicina personalizada.

Referências

1. www.ginasthma.org [Internet]. Acessado em junho de 2020.
2. Hossain SF, Huang M, Ono N, Morita A, Kanaya S, Amin AU. Development of a biomarker database toward performing disease classification and finding disease interrelations. *Database (Oxford)* 2021;2021:baab011. <https://doi.org/10.1093/database/baab011>
2. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:849-58.
3. Malinovschi A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1301-8.
4. Yang M, Hogan SP, Mahalingam S, Pope SM, Zimmermann N, Fulkerson P, et al. Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:935-43.