



## REVISÃO COMPARATIVA ENTRE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS.

MAÍRA MACEDO DE GUSMÃO CANUTO; MYLENA MAYARA FONSECA VIEIRA;  
SARA CAROLLINE GOMES DE ARAÚJO LIMA; BRUNA LINS CHIANCA;  
CRISTIANE MONTEIRO DA CRUZ

### RESUMO

**Introdução:** Os anticorpos monoclonais (mAbs), são imunoproteínas que mimetizam a ação de anticorpos biológicos do sistema imune, o qual têm a função de se ligar a antígenos, de maneira específica, com o intuito de combatê-los com maior eficácia. O uso dessas medicações para o tratamento de doenças alérgicas tem se mostrado eficaz, principalmente nos pacientes refratários às terapias convencionais. **Objetivos:** O estudo tem por objetivo caracterizar o perfil dos diferentes anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de doenças alérgicas, além de discutir seus mecanismos de ação e identificar suas especificidades e eficácia dentre as patologias citadas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa na qual foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: NCBI e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: "alergia", "omalizumab", "dupilumab", "tocilizumab" e "mepolizumab" - onde foram encontrados 32 artigos, sendo 21 selecionados para a realização do estudo, conforme relevância para o tema proposto. **Resultados:** O omalizumabe, dupilumabe e o mepolizumabe são eficazes no tratamento da asma moderada a grave, rinosinusite crônica e de pólipos nasais. O omalizumabe e dupilumabe apresentam eficácia no tratamento da urticária crônica. O tocilizumabe, apesar bloquear a liberação de citocinas pro-inflamatórias IL-6, que desempenha um papel fundamental a nível pulmonar, ele é usado formalmente no tratamento de doenças reumáticas e pacientes críticos com Covid-19. **Conclusões:** O uso dos anticorpos monoclonais, com exceção do tocilizumab, oferece claros benefícios terapêuticos na abordagem de doenças alérgicas como a asma, dermatite atópica, rinosinusite e urticária crônica, pois age de forma direta no antígeno específico causador da patologia.

**Palavras-chave:** alergia; omalizumabe; dupilumabe; tocilizumabe; mepolizumabe.

### 1 INTRODUÇÃO

Os anticorpos monoclonais, são imunoproteínas que mimetizam a ação de anticorpos biológicos do sistema imune - os quais se ligam a antígenos específicos, objetivando combatê-los com mais especificidade e eficácia - de modo a restringir a ação de outras células. Esses anticorpos, apesar de pertencerem à mesma classe de medicamentos, se diferem em características moleculares, funcionais e estruturais. Diante disso, essas divergências podem alterar a farmacocinética destes ativos no corpo, bem como a eficácia na terapia de doenças distintas (DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R., 2008).

O uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de doenças alérgicas tem se

mostrado eficaz, principalmente nos pacientes refratários às terapias convencionais. Nesse contexto, faz-se necessário entender o mecanismo de ação destes fármacos, para o melhor entendimento das indicações de uso e para garantir a melhor terapia para cada perfil de paciente.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura a partir da análise de artigos que tratam sobre o uso de anticorpos monoclonais como recurso terapêutico em doenças alérgicas. O levantamento bibliográfico foi executado nas bases de dados UpToDate, PubMed e NCBI, no período de foram utilizadas as palavras-chave “alergia”, “omalizumabe”, “dupilumabe”, “tocilizumabe” e “mepolizumabe”, bem como “*allergy*”, “omalizumab”, “dupilumab”, “tocilizumab” e “mepolizumab” em inglês.

Os estudos foram pesquisados nas línguas portuguesa e inglesa, durante o período de 2014 a 2023. Como critérios de exclusão foram eleitos artigos que não tinham enfoque em tratamentos convencionais e não abordavam distúrbios alérgicos. Encontrou-se um total de 32 artigos com os descritores citados, sendo 3 descartados após a leitura do título e 8 excluídos após a leitura do resumo. Foram selecionados, então, os 21 restantes para a realização do trabalho.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados e selecionados 21 artigos a respeito dos imunobiológicos: omalizumabe, dupilumabe, tocilizumabe e mepolizumabe. Esses, que foram criados para serem anticorpos contra antígenos específicos, impedindo a progressão de reações alérgicas e inflamatórias. O uso dos anticorpos monoclonais tem grande impacto no controle de doenças imunológicas, pois estes possuem mais especificidade e eficácia em doenças alérgicas não responsivas às terapias convencionais. Dado isso, ao serem comparados com a alopatia comum, os imunobiológicos ganham destaque. A seguir, detalha-se o mecanismo de ação e indicações de uso de cada um dos anticorpos citados.

### 3.1 Omalizumabe

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga especificamente ao domínio Cε3 da região Fc da IgE humana no sangue e no fluido intersticial, ligando-se assim à IgE livre e também à forma ligada à membrana da IgE (mIgE; IgE-BCR) na superfície de linfócitos B que expressam mIgE. O omalizumabe, inibe a interação entre IgE e FcεRI e diminui acentuadamente os níveis de IgE livre na circulação, resultando em redução da expressão de FcεRI (OKAYAMA, Y., *et al*, 2020.).

A imunoglobulina E (IgE) desempenha um papel fundamental nas reações alérgicas tipo I, funcionando como um gatilho para a ativação de mastócitos (GON, Yasuhiro *et al*, 2022). Muitos pacientes com distúrbios alérgicos têm níveis elevados de IgE total. (STONE, K. D., *et al*, 2010). Nesse aspecto, a terapia anti-IgE com o omalizumabe é eficaz, pois o anticorpo liga-se aos receptores de IgE e forma complexos com a IgE livre, impedindo sua interação com esses receptores. Dessa forma, diminui a quantidade de IgE livre, impedindo que haja a continuidade e ativação da resposta alérgica. Assim como na asma, a IgE desempenha papel central na fisiopatologia de outras doenças, tais como: urticária crônica e rinosinusite crônica. Sendo assim, a terapia com o omalizumabe possui um papel vital no controle das doenças supracitadas (KUMAR, C; ZITO, P. M. 2022; GEVAERT, P. e C., 2020).

### 3.2 Dupilumabe

O Dupilumabe é um anticorpo humano monoclonal que age inibindo a sinalização da interleucina 4 (IL-4) e da interleucina 13 (IL-13) (RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R., 2022). Por meio desse mecanismo, o fármaco diminui a reação inflamatória de células T helper tipo 2 em várias doenças alérgicas, entre elas: a dermatite atópica, a asma e a rinossinusite crônica com pólipos nasais (HARB, H. CHATILA, T., 2020).

A dermatite atópica é uma doença crônica inflamatória que tem como patogênese alterações da barreira cutânea, e uma super ativação da resposta imune de TH2. O dupilumabe atua nessa patologia diminuindo a resposta da IL-4 e IL-13, suprimindo assim a resposta exagerada de TH2 (BECK, L. A., *et al.*, 2014). Na asma, o medicamento age de forma similar, bloqueando a liberação da IL-4 e IL-13 (CASTRO, M.; *et al.* 2018).

Ademais, o Dupilumabe mostrou-se eficaz também no tratamento da urticária crônica refratária ao uso de omalizumabe, pois nessa doença os níveis de IL-4 e IL-13 encontram-se elevados (VIEIRA, G. H., *et al.* 2020).

### 3.3 Tocilizumabe

A interleucina 6 (IL-6) é um mediador pró-inflamatório potente que atua na defesa imunológica e na doença imunomediada, sendo fundamental para manter a homeostase (TANAKA, Toshio; *et al.* 2018). O tocilizumabe foi criado para inibir os receptores de IL-6 humana subclasse IgG1, levando a uma redução na produção de citocinas (PICARD, Matthieu; *et al.* 2017). Na prática, ficou consolidado como um antirreumático (TANAKA, Toshio; *et al.* 2016).

O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que apresenta-se como uma estratégia terapêutica mais ampla para diversas doenças inflamatórias sistêmicas e crônicas agudas (PICARD, Matthieu; *et al.* 2017). Apesar da IL-6 ser conhecida por seus efeitos pró-inflamatórios dos pulmões e tecidos (fibrose), a sua administração deve ser minuciosamente recomendada em pacientes com provável tempestade de citocinas como pacientes asmáticos com Covid-19, necessitados de oxigenoterapia. (CAMPOCHIARO, Corrado; *et al.* 2021.)

### 3.4 Mepolizumabe

O Mepolizumabe é um antagonista da interleucina 5 (IL-5), o qual age de modo a impossibilitar a ligação entre os receptores de IL-5, presentes na membrana dos eosinófilos, com a interleucina 5 (WECHSLER, M. E., *et al.*, 2017). A IL-5 é um fator de crescimento que tem como função maturar, ativar e conceder sobrevivência aos eosinófilos, célula a qual desempenha resposta imune significativa em reações alérgicas (ROUFOSSE, F.; KLION, A. D.; WELLER, P. F., 2022). Desse modo, a inflamação mediada por eosinófilos é inibida de forma pré-determinada pelo Mepolizumabe. A intermissão da eosinofilia tem como objetivo diminuir a reação de alergia, bem como a necessidade do uso de glicocorticóides em patologias nas quais a liberação de eosinófilos tem destaque na fisiopatologia (ORTEGA, H. G., *et al.*, 2014).

Em relação ao uso rotulado do Mepolizumabe, foi visto que o mesmo teve eficácia no tratamento da asma eosinofílica grave, da granulomatose eosinofílica com poliangiite, da síndrome hipereosinofílica e da rinossinusite crônica com pólipos nasais (ROUFOSSE, F.; KLION, A. D.; WELLER, P. F., 2022). Foi observado uma melhora significativa do quadro clínico e qualidade de vida dos pacientes submetidos à estudos populacionais envolvendo estas patologias, além de diminuição de exacerbações e idas ao pronto-atendimento (HAN, J.

K.; *et al.*, 2021).

**Tabela 1.**

ANTICORPO	ALVO	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	EFEITOS ADVERSOS
OMALIZUMABE	IgE livre.	Há ligação à IgE livre, reduzindo assim a IgE ligada à célula; redução dos receptores FcεRI de alta afinidade; redução na liberação de mediadores; e redução da inflamação alérgica.	- Asma grave não controlada; - Urticária crônica. <sup>2</sup>	- Reações sistêmicas (anafilaxia); - Efeito potencial na malignidade; - Risco de doença parasitária; - Efeitos imunológicos; - Hipersensibilização grave.
DUPILUMABE	IL-4, IL-13.	Inibe a sinalização da interleucina 4 e da interleucina 13, diminuindo a resposta da célula T helper 2.	- Dermatite atópica grave; - Asma moderada a grave; - Rinossinusite com pólipos nasais; - Urticária crônica.	- Reações no local da injeção; - Conjuntivite; - Herpes oral; - Infecções de pele (eczema herpético); - Exacerbação da dermatite atópica.
TOCILIZUMABE	IL-6.	Inibe a ligação da IL-6 a ambas as formas de IL-6R e bloqueia os efeitos pró-inflamatórios da IL-6.	- Artrite Reumatoide; - Artrite idiopática juvenil poliarticular e sistêmica; - Esclerodermia; - COVID-19; - Doença de Castleman.	- Infecções; - Sintomas gastrointestinais; - Urticária; - Hipersensibilização; - Anafilaxia.

MEPOLIZUMAB E	IL-5.	Neutraliza a interleucina 5 (IL-5), impossibilitando o recrutamento de eosinófilos em reações inflamatórias.	Asma eosinofílica grave; Granulomatose eosinofílica com polangiíte; Síndrome hipereosinofílica; Rinossinusite com pólipos nasais.	Reação no local da injeção; Dor de cabeça; Eczema; Prurido; Erupção cutânea.
------------------	-------	--	---	--

Fonte: Elaborada pelos autores com base em HARB, H.; CHATILA, T., 2020; INCORVAIA, C; *et al*, 2014; KUMAR, C; ZITO, WECHSLER, M. E., *et al.*, 2017; ROCCHI, V; *et al*, 2014; RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R., 2022.

O omalizumabe, dupilumabe e o mepolizumabe são imunobiológicos comprovadamente eficazes no tratamento da asma moderada a grave. Pode-se observar, também, que as três medicações possuem bons resultados quando utilizados em portadores de rinosinusite crônica e de pólipos nasais. Ademais, o omalizumabe também é utilizado na urticária crônica como imunomodulador principal, além disso, o dupilumabe também apresenta resultados satisfatórios na terapia para esta patologia como alternativa para a refratariedade ao uso do fármaco de primeira escolha. Entretanto, não foi evidenciado nenhum tratamento formal para o uso de tocilizumabe para o tratamento de doenças alérgicas, mas sabe-se que este tem papel importante no tratamento de doenças como artrite reumatoide e esclerodermia.

#### 4 CONCLUSÃO

O crescimento da engenharia genética, ao longo do tempo, favoreceu o desenvolvimento de imunobiológicos e, com isso, possibilitou oferecer novas esperanças no manejo de diversas doenças. O uso dos anticorpos monoclonais, oferece claros benefícios terapêuticos na abordagem de doenças alérgicas e reumatológicas, pois estes são utilizados associados a outros fármacos no tratamento de doenças crônicas moderadas a graves, como a asma, dermatite atópica, rinosinusite, urticária crônica, artrite reumatoide, agindo de forma direta no antígeno específico causador da patologia - de modo a diminuir consideravelmente a sintomatologia do paciente e a oferecer melhora na qualidade de vida dos que fazem uso desses fármacos. Conclui-se, portanto, que o uso dos anticorpos monoclonais é de suma importância para a população portadora de doenças alérgicas, necessitada de terapias adjuvantes.

#### REFERÊNCIAS

- BECK, L. A.; *et al*. **Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis**. The New England journal of medicine v. 371,2, p. 130-139, jul. 2014.
- CASTRO, M.; *et al*. **Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma**. The New England Journal of Medicine, v. 378, p. 2486-2496, jun. 2018.
- DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. **Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura**. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 28, n.7, jun. 2008.
- GON, Y.; MARUOKA, S.; MIZUMURA, K. **Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma**. Front Pharmacol, v. 13, 83901, mar. 2022.

GEVAERT, Philippe e cols. **Eficácia e segurança do omalizumabe na polipose nasal: 2 estudos randomizados de fase 3.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 3, pág. 595-605, 2020.

HAN, J. K.; *et al.* **Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** *The Lancet*, v. 9, n. 10, p. 1141-1153, out. 2021.

HARB, H; CHATILA, T. **Mechanisms of Dupilumab.** *Clin Exp Allergy*, v. 50, n. 1, p. 5-14, jan. 2020.

INCORVAIA, C; *et al.* **Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art.** *Drug Des Devel Ther*, v. 8, p. 197-207, fev. 2014.

KUMAR, C; ZITO, P. M. **Omalizumab.** StatPearls Publishing, jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545183/>. Acesso em: 18 fev. 2023.

OKAYAMA, Y., *et al.* **Roles of omalizumab in various allergic diseases.** *Allergology International*, v. 69, n. 2, p. 167-177, abr. 2020.

ORTEGA, H. G., *et al.* **Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma.** *The New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 13, p. 1198-1207, set. 2014.

ROCCHI, V., *et al.* **Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis.** *Rheumatology*, v. 53, n. 8, p. 1527-1529, 2014.

RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R. **Dupilumab: para além da dermatite atópica.** *Rev Port Imunoalergologia*, v. 30, n. 4, p. 311-317, jan. 2022.

ROUFOSSE, Florence *et al.* **Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 6, p. 1397-1405, 2020.

STONE, K. D.; PRUSSIN, Calman; METCALFE, Dean D. IgE, mastócitos, basófilos e eosinófilos. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, pág. S73-S80, 2010.

VIEIRA, G. H.; *et al.* **Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe.** *Arq Asma Alerg Imunol*, v.5, n. 2, p. 195-198, 2021.

WECHSLER, M. E., *et al.* **Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.** *The New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 20, p. 1921-1932, mai. 2017.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T.; **Interleukin (IL-6) immunotherapy.** *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 10, n. 8, p. a028456, 2018.

PICARD, M.; GALVÃO, V.; **Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 5, n. 3, p. 600-609, 2017.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T;. **Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm.** Immunotherapy, v. 8, n. 8, p. 959-970, 2016.

CAMPOCHIARO, C., *et al.* **Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series.** European Journal of Internal Medicine, v. 93, p. 87-94, 2021.