

INTERFERON-I COMO ALVO TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: USO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ANIFROLUMABE, RONTALIZUMABE E SIFALIMUMABE

INTERFERON I AS A THERAPEUTIC TARGET IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES ANIFROLUMAB, RONTALIZUMAB AND SIFALIMUMAB

Victória Cabral de Souza¹

Roberto de Barros Silva²

Caique Antunis³

RESUMO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica de origem autoimune, caráter sistêmico e multifatorial que possui uma maior prevalência entre as mulheres em idade fértil, mas que pode se manifestar durante a infância e também acometer indivíduos do sexo masculino. No LES, é possível observar uma desregulação do sistema imunológico através da perda da tolerância aos antígenos do próprio corpo e produção de auto-anticorpos que se depositam nos tecidos, podendo afetar diversos sistemas corporais. Citocinas como o interferon-I apresentam um papel central na patogênese do LES, pois apresentam um papel-chave da modulação da inflamação a nível sistêmico e dano tecidual local. **Objetivo:** avaliar sistematicamente o desfecho de pacientes com lúpus ativo submetidos ao tratamento com anticorpos monoclonais anti interferon I, como o anifrolumabe, rontalizumabe sifalimumabe. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática de literatura através da busca por artigos científicos indexados em bancos de dados como PubMed e MedLine publicados entre os anos de 2012 e 2022. Cerca de 176 artigos foram considerados inicialmente, mas, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, somente 8 artigos foram incluídos nesta revisão. **Resultados e discussão:** O uso de antagonistas e neutralizadores de interferon I promovem um bloqueio significativo da interferonopatia do tipo I em pacientes lúpicos, todavia, o seu uso está associado a uma maior incidência de eventos adversos, como maior suscetibilidade a infecções virais, como influenza e hérpes-zóster. **Conclusão:** A presente revisão demonstra que embora o interferon I possua um papel importante na patogênese do lúpus, é imprescindível analisar os possíveis riscos e benefícios do uso das terapias biológicas anti interferon I, analisando o histórico de doenças virais e presença de infecções agudas, uma vez que os pacientes lúpicos estão mais suscetíveis a infecções oportunistas e o interferon I apresenta um papel fundamental na supressão da replicação viral.

Palavras-chave: Lúpus. Interferon I. Anifrolumabe. Rontalizumabe. Sifalimumabe.

¹Graduanda em Farmácia pela Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - Bahia (BA) - Brasil.

²Doutor em Farmacologia pela King's College London; pós doutor em Farmacologia pela ICB- USP; docente do curso de Medicina da Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - Bahia (BA) - Brasil.

³Biomédico, mestre em Ciências com área de concentração Epidemiologia Molecular e Medicina Investigativa, pelo Programa de pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PgBSMI) do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-BA); docente do curso de Farmácia e Biomedicina da Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador - Bahia (BA) - Brasil.

ABSTRACT: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic and multifactorial autoimmune disease that has a higher prevalence among women of childbearing age, but which can manifest during childhood and also affect males. In SLE, it is possible to observe a dysregulation of the immune system through the loss of tolerance to the body's own antigens and the production of autoantibodies that deposit in tissues, affecting body systems. Cytokines such as interferon-I play a central role in the pathogenesis of SLE, as they play a key role in modulating systemic and local inflammation. **Objective:** systematically evaluate the use of anti interferon I monoclonal antibodies, such as anifrolumab, rontalizumab and sifalimumab, in patients with active lupus. **Methodology:** a systematic review of the literature was carried out through the search for scientific articles indexed in databases such as PubMed and MedLine published between the years 2012 and 2022. Approximately 176 articles were initially considered, but after applying the eligibility criteria, only 8 articles were included. **Results and discussion:** The use of antagonists and neutralizers of interferon I promotes a significant interferonopathy blockade in SLE patients, however, they are associated with a higher incidence of adverse events, such as increased susceptibility to viral infections and herpes zoster reactivation. **Conclusion:** Although interferon I plays an important role in the pathogeny of lupus, it is important to consider the risks and benefits of using biological anti-interferon therapies and analyze the history of viral diseases and the presence of acute infections, since SLE patients are more susceptible to opportunistic infections and interferon I plays a key role in suppressing viral replication.

Keywords: Lupus. Interferon I. Anifrolumab. Rontalizumab. Sifalimumab.

INTRODUÇÃO

718

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune, de caráter sistêmico e multifatorial, que possui uma maior prevalência entre as mulheres em idade fértil, mas que pode se manifestar durante a infância e também acometer indivíduos do sexo masculino (HU et al., 2021). Considerando a sua capacidade de comprometer qualquer órgão e sistema, o LES possui manifestações clínicas variadas que podem ser classificadas em leves, moderadas e graves (COSTA & COIMBRA, 2014).

O desenvolvimento da doença está associado a um fenômeno conhecido como hiperatividade imunológica e que pode ser desencadeado pela associação de fatores genéticos e ambientais, tais como infecções virais, luz ultravioleta e até mesmo o uso de alguns medicamentos (COSTA & COIMBRA, 2014). Essa hiperatividade é caracterizada pela quebra da tolerância imunológica, isto é, a capacidade de distinguir aquilo que é próprio (self) do organismo do que não é (non-self), fazendo com que células imaturas e autorreativas que escapam dos mecanismos de regulação central e periféricos de tolerância possuam certa inclinação e afinidade por antígenos próprios; a autorreatividade é decorrente da ativação policlonal de linfócitos T e B (WANG et al., 2017). A falha nesses mecanismos

resulta no reconhecimento de fragmentos das próprias células como “não próprios” e estimula a produção de autoanticorpos (NAZARÉ et al., 2021), sendo estes responsáveis pela formação e deposição de imunocomplexos nos rins, na pele, nas articulações, no coração e até mesmo no sistema nervoso central, levando a um processo inflamatório e danos teciduais que comprometem a qualidade de vida dos pacientes lúpicos (CHAN et al., 2013).

O LES é caracterizado como uma doença complexa por possuir diversas manifestações clínicas que variam a depender do órgão ou sistema acometido. Dentre as complicações apresentadas, podemos citar as manifestações cutâneas e gastrintestinais, nefrite lúpica, artrite e doenças neurológicas (KAUL et al., 2016). Células sanguíneas, vasos sanguíneos e membranas serosas também podem ser afetadas. (ALMEIDA; TEIXEIRA; CARDOSO, 2012). Também são descritas anormalidades em parâmetros laboratoriais, como alterações sorológicas (aumento da produção de auto-anticorpos, alteração sérica de proteínas do complemento) e hematológicas (KAUL et al., 2016).

A sintomatologia variada é decorrente do cunho multissistêmico da doença e o paciente com LES pode apresentar tanto sintomas específicos quanto inespecíficos. Os sintomas inespecíficos são comuns à maioria e dentre eles observa-se fadiga em 90% dos casos, febre em 80% dos casos, anorexia e emagrecimento em 60% dos casos. Já os específicos, como o próprio nome diz, geram lesões em locais específicos como a pele e as mucosas. As lesões específicas ainda podem ser subdivididas em lesões agudas, subagudas e crônicas. Dentre as lesões agudas, pode-se citar a mais característica das lesões cutâneas em pacientes com LES: a erupção malar ou “rash malar,” que se apresenta em formato de asa de borboleta no rosto e no nariz. A fotossensibilidade também é frequente e está associada ao contato de erupções cutâneas eritematosas com os raios solares. As lesões subagudas são caracterizadas como lesões eritematoanulares e erupções papuloescamosas, enquanto os lúpus discóide pertence à última subdivisão das lesões crônicas (ALMEIDA; TEIXEIRA; CARDOSO, 2012).

Com o advento da farmacologia a partir da década de 1980, produtos biológicos ganharam um papel central no âmbito da pesquisa através do desenvolvimento de novas rotas de síntese biotecnológica, permitindo o surgimento de uma medicina personalizada e terapia farmacológica mais direcionada ao tratamento de determinadas doenças. Dentre esses produtos biológicos, podemos citar os anticorpos monoclonais (mAbs), que são imunoglobulinas derivadas de um mesmo clone de linfócito B, cuja clonagem e propagação

são realizadas em linhas de células contínuas. Os mAbs são considerados medicamentos biológicos importantes por possuírem uma alta especificidade ao antígeno, ou seja, são capazes de interagir com marcadores específicos de determinadas células, apresentando uma maior capacidade de preservar as células saudáveis. Quando o antígeno é finalmente reconhecido, os anticorpos agem sobre o alvo através de bloqueio de vias de sinalização, ação citotóxica ou neutralizante (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

As citocinas são proteínas produzidas por diversas células do sistema imune e possuem um papel-chave da modulação da inflamação a nível sistêmico e dano tecidual local, sendo estas capazes de regular a sobrevivência, proliferação, diferenciação e a produção de autoanticorpos pelas células B. A síntese desenfreada das citocinas está associada à hiperatividade das células B, levando à produção excessiva de autoanticorpos circulantes e, conseqüentemente, deposição imunocomplexos, causando danos em tecidos e órgãos (PENG et al., 2013).

Avanços moleculares permitiram um maior entendimento sobre o papel das moléculas envolvidas no processo inflamatório do LES. O aumento de outro tipo de citocina, os interferons, foi observado há cerca de 40 anos no soro de pacientes lúpicos; estes foram posteriormente identificados como IFN-I, pertencente à família do IFN- α . Ademais, estudos observacionais descobriram que quando pacientes com doenças malignas eram tratados com IFN- α , ocorria a produção de anticorpos voltados aos antígenos nucleares e aumento do risco de desenvolver uma doença similar ao LES, sugerindo que o IFN-I pode estar envolvido nos mecanismos de quebra da tolerância imunológica e indução de uma doença autoimune, remetendo à importância do IFN I como mediador na patogênese do LES (RONNBLOM & LEONARD, 2019; CROW, 2014).

O IFN I é considerado um alvo terapêutico relevante tratamento do LES, levando em consideração que à medida que aumenta o nível da atividade da doença, os pacientes apresentam aumento da expressão de genes de assinatura do IFN I e, conseqüentemente, aumento dos níveis de RNA mensageiro de genes regulados por interferon, com elevação da produção e concentração sanguínea de IFN- α . Dessa forma, o aumento da concentração de IFN I está associado a manifestações mais graves da doença, tais como nefrite lúpica e lesões do sistema nervoso central. Sob outra perspectiva, os receptores toll-like (TLRs) são altamente expressos nas células dendríticas de pacientes lúpicos e conseguem ligar aos autoantígenos liberados, induzindo a produção de uma gama de mediadores pró-

inflamatórios, incluindo o IFN- γ , fator de ativação de células B (BAFF), IL-12 e IL-23, além de contribuir para a mudança de classe das células B e produção de autoanticorpos. Sendo assim, foram desenvolvidos anticorpos anti-IFN- α , como o anifrolumabe, sifalimumabe e rontalizumabe, com o objetivo de suprimir a superexpressão de genes de assinatura de IFN I e reduzir a resposta imune excessiva característica do LES. O sifalimumabe e o rontalizumabe são anticorpos monoclonais humanos que possuem a capacidade de se ligar e neutralizar vários subtipos de IFN- α presentes no soro de pacientes com lúpus, prejudicando a sinalização de todos os subtipos de IFN-I ao impedir que este se ligue ao seu receptor. Por outro lado, o anifrolumabe é um anticorpo humano que atua de forma antagonista ao IFN, pois se liga diretamente à subunidade 1 do receptor IFN-I, bloqueando a amplificação da cascata inflamatória causada por essa citocina (TANAKA, 2020; MORAND et al., 2020; MESNYANKINA et al., 2018; YUEN; NGUEYN; ASKANASE, 2016; MCBRIDE et al., 2013).

Dentro dessa perspectiva, este trabalho teve como objetivo avaliar o desfecho de pacientes lúpicos quando submetidos ao tratamento com anticorpos monoclonais anifrolumabe, sifalimumabe e rontalizumabe.

1. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática que busca avaliar o desfecho de pacientes lúpicos quando submetidos ao tratamento com os anticorpos monoclonais anifrolumabe, rontalizumabe e sifalimumabe. Para isso, realizou-se um levantamento bibliográfico através da busca por artigos científicos indexados nas plataformas PubMed e MedLine. A busca pelos artigos foi efetivada no período compreendido entre outubro a dezembro de 2022, utilizando os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “lúpus”, “interferon I” “anifrolumabe”, “sifalimumabe”, “rontalizumabe” e os seus equivalentes na língua inglesa. Logo após, os descritores foram combinados com o operador “and” da seguinte forma: “lupus and interferon I”, “lupus and anifrolumabe”, “lupus and sifalimumabe”, “lupus and rontalizumabe”. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade da pesquisa por meio dos critérios de inclusão e exclusão.

Público-alvo: pacientes com lúpus ativo.

Critérios de inclusão dos estudos: artigos originais escritos em inglês e português associados ao tema e publicados entre os anos de 2012 e 2022.

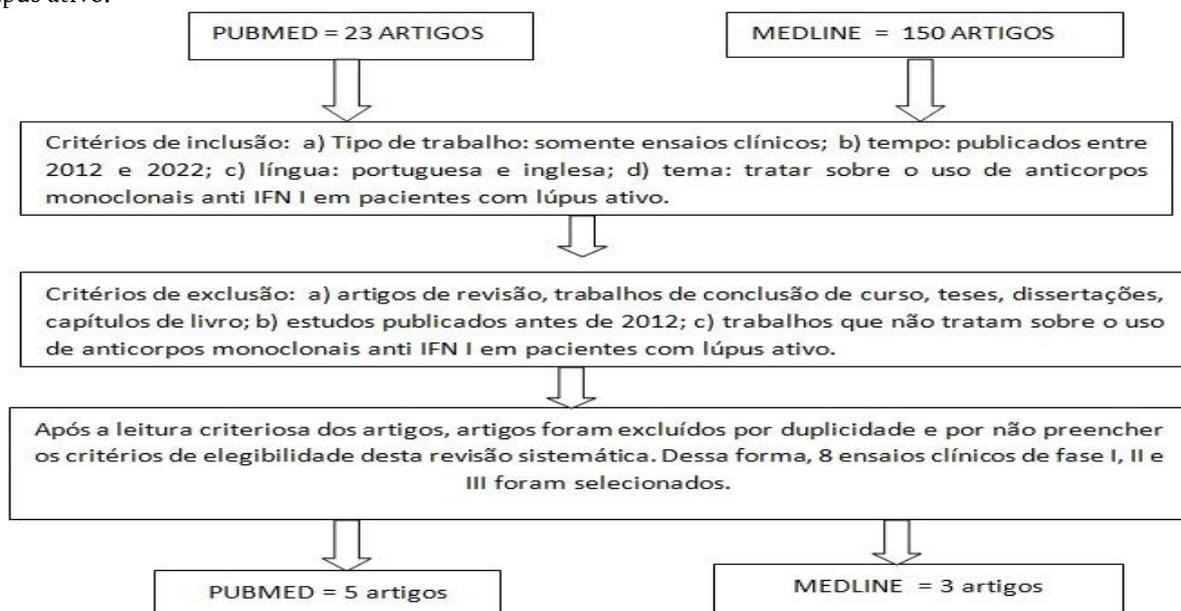
Crítérios de exclusão dos estudos: artigos foram desconsiderados após a leitura de título e resumo, artigos publicados fora do período selecionado, artigos de revisão, artigos em espanhol, teses, dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso.

Apresentação dos resultados: após a triagem inicial, foi realizada uma leitura detalhada dos estudos a fim de levantar dados para a confecção dos dados deste trabalho, que foram sintetizados por meio de um quadro com as características dos estudos e os seus principais achados.

1.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos artigos que fazem parte dessa revisão sistemática, foi realizada uma busca ativa de artigos indexados nas bases de dados PubMed e Medline, partindo-se inicialmente de um total de 173 artigos, sendo 23 encontrados na plataforma PubMed e 150 na Medline. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade deste estudo e exclusão de artigos duplicados, 8 ensaios clínicos de fase I, II e III que avaliaram o uso do anifrolumabe, sifalimumabe e rontalizumabe em pacientes com lúpus ativo foram selecionados para uma leitura mais aprofundada e confecção de um quadro com as características dos estudos e os seus principais achados.

Figura 1: Fluxograma de pesquisa sobre o uso de anticorpos monoclonais anti interferon α em pacientes com lúpus ativo.



Fonte: Elaborado pela autora

Após a leitura minuciosa dos artigos, foi possível observar um padrão na maioria dos estudos envolvendo os anticorpos anti IFN α , de forma que a maioria deles aponta que houve

melhora em parâmetros observados no LES, sendo alguns eles: redução na escala de atividade da doença (SLEDAI), melhora das manifestações cutâneas, renais e musculoesqueléticas do lúpus, e redução na dose diária utilizada de prednisona oral. Em paralelo, foi observada uma maior neutralização da assinatura de genes de IFN I na subpopulação de pacientes que apresentou maior expressão de genes reguladores dessa citocina, de forma que eles apresentaram maior responsividade ao tratamento que aqueles com uma baixa expressão gênica. Além do mais, parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos também estão associados ao nível de exposição dos pacientes aos fármacos e, conseqüentemente, afetam a sua resposta clínica.

Quadro 1: Características e evidências dos principais estudos publicados sobre o uso de anticorpos monoclonais anti IFN I em pacientes com LES ativo.

PRIMEIRO AUTOR	ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
CASEY <i>et al.</i> , 2020	Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus	Estudo clínico de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.	Melhora de parâmetros cardiometabólicos com redução de imunocomplexos associados à NETs, aumento da capacidade de efluxo de colesterol (CEC) e redução de biomarcadores de doenças cardiovasculares, como a GlycA, no tratamento com anifrolumabe.
MORAND <i>et al.</i> , 2020	Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus	Estudo clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo.	Redução na atividade da doença, na gravidade das manifestações cutâneas e da dose de glicocorticóides com o uso do anifrolumabe em comparação ao placebo. Neutralização da assinatura de IFN-I e maior incidência de herpes-zóster no controle com anifrolumabe.
JAYNE <i>et al.</i> , 2021	Phase II randomized trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis	Estudo clínico de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo	Redução sustentada da dose de glicocorticóides oral, melhora de parâmetros renais, inflamatórios e da sorologia com o regime intensivo de anifrolumabe em pacientes com nefrite lúpica. Maior incidência de herpes-zóster no controle com anifrolumabe.

<p>TANAKA <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study</p>	<p>Estudo clínico de fase II, aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose</p>	<p>Neutralização gênica de IFN com infusão de doses maiores (1000 mg) de anifrolumabe. Redução no índice de atividade da doença (SLEDAI) de moderado para leve. Incidência de infecções do trato respiratório superior e herpes-zóster.</p>
<p>MCBRIDE <i>et al.</i>, 2013</p>	<p>Safety and Pharmacodynamics of Rontalizumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Phase I, Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Escalation Study</p>	<p>Estudo clínico de fase I, duplo-cego, controlado com placebo, de escalonamento de dose.</p>	<p>Redução sustentada da expressão de genes de assinatura de IFN-γ com doses repetidas de 3 mg/kg e 10 mg/kg de rontalizumabe. Ausência de declínio significativo nos níveis de anti-DNA de fita dupla e outros autoanticorpos nucleares com o rontalizumabe. Maior incidência de reativação de herpes-zóster, infecções do trato urinário e virais não especificadas no tratamento com rontalizumabe.</p>
<p>KALUNIAN <i>et al.</i>, 2015</p>	<p>A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhMAB interferon-α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE)</p>	<p>Estudo clínico de fase II, multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado com placebo.</p>	<p>Redução do uso da dose de glicocorticóides por via oral e no índice de atividade da doença nos pacientes que recorreram ao anti-IFN. Infecções do trato urinário, do respiratório superior, náuseas e celulite com o uso do rontalizumabe.</p>
<p>KHAMASHTA <i>et al.</i>, 2016</p>	<p>Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus.</p>	<p>Estudo clínico de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo.</p>	<p>Redução na escala de atividade da doença (SLEDAI), redução do Índice de área e Gravidade do Lúpus Eritematoso Cutâneo (CLASI) e redução de $\geq 50\%$ nas manifestações articulares nas maiores doses de 600 e 1200 mg do anti-IFN. Redução da dose de prednisona para $\leq 7,5$ mg/dia. Maior incidência de hérpes-zóster.</p>

<p>PETRI <i>et al.</i>, 2013</p>	<p>Sifalimumab, a Human Anti-Interferon-Monoclonal Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase I Randomized, Controlled, Dose-Escalation Study</p>	<p>Estudo clínico multicêntrico de fase I, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, de escalonamento de dose.</p>	<p>Inibição sustentada da assinatura gênica durante o tratamento em pacientes com alta assinatura de IFN I em uso de sifalimumabe.</p> <p>Tendência de normalização dos níveis séricos de C3 e C4 com o uso do anti-IFN.</p> <p>Infecções mais frequentes (infecções do trato urinário, nasofaringite, influenza) e maior reativação de herpes-zóster com o uso do sifalimumabe em comparação ao placebo.</p>
----------------------------------	---	--	---

Fonte: Elaborado pela autora

Kalunial *et al.* 2015 relatam que esperavam uma responsividade maior ao tratamento com rontalizumabe nos pacientes com superexpressão de genes de IFN I, todavia, os pacientes com uma baixa expressão desses genes apresentaram uma melhora mais substancial dos parâmetros clínicos, com redução dos surtos e na dose de glicocorticóides utilizada. O bloqueio significativo da interferonopatia do tipo I nesta subpopulação parece estar associado aos níveis de exposição ao fármaco e parâmetros farmacocinéticos, uma vez que os pacientes com baixa assinatura de IFN I apresentaram maior concentração plasmática média de rontalizumabe de 56,5 µg/mL, enquanto os pacientes com alta assinatura apresentaram concentração de 39,4 µg/mL, resultando em uma neutralização maior de IFN I nos pacientes que apresentaram maior concentração plasmática do fármaco.

No estudo de McBride *et al.* 2013, a infusão de doses maiores de rontalizumabe de 3 mg/kg e 10 mg/kg, em pacientes com LES levemente ativo, induziu um declínio de 50% da expressão gênica relativa de IFN I em comparação aos valores basais na maioria dos pacientes que recebeu dose única e/ou repetida, de forma que essa supressão foi mantida até 28 dias após a administração. No entanto, nas doses mais baixas de 0.3 e 1.0 mg/kg, essa supressão foi de curta duração e similar aos pacientes que receberam placebo. Além do mais, os pacientes que realizaram infusões repetidas de 10 mg/kg do anti-IFN mantiveram a neutralização da assinatura de IFN I por mais de 100 dias após a administração da última dose repetida. Sendo assim, é possível observar que a neutralização da assinatura gênica do interferon se mostra dose-dependente, uma vez que a administração intravenosa repetida de doses maiores 10 mg/kg aumentou a extensão do declínio da expressão dos genes FI27, MX1, IFI44, IFIT1, OAS1, OAS2 e OEA em comparação à administração de doses menores e

placebo.

De acordo com Jayne *et al.* 2021, o regime intensificado de doses de anifrolumabe, caracterizado pela infusão de 900 mg nas primeiras três doses e de 300 mg nas doses seguintes, a cada 4 semanas, apresentou uma eficácia clínica muito mais significativa em relação ao regime básico de infusão de 300 mg em pacientes com doença renal. Na coorte que realizou o regime intensificado do antagonista do IFN I, houve melhora de parâmetros renais, como redução da proteinúria, presença de sedimento urinário inativo, redução sustentada da dose de glicocorticóides orais, redução da atividade da doença e melhora da sorologia lúpica. Além do mais, o aumento da estimativa de filtração glomerular e redução da proteinúria estão associados à minimização do risco de evolução para doença renal terminal nesses pacientes. Ademais, ao analisar uma subpopulação de pacientes com assinatura alta de IFN I na semana 12 de tratamento, foi constatado que os pacientes que realizaram tratamento com regime intensivo do anifrolumabe apresentaram concentração média no estado de equilíbrio do fármaco de $63.4 \mu\text{g}/\text{mL}$, enquanto os que realizaram tratamento com regime básico, em doses menores, apresentaram concentração média de $8.2 \mu\text{g}/\text{mL}$. A baixa concentração do fármaco nos pacientes que realizaram o tratamento com doses menores de anifrolumabe foi relacionado ao aumento da depuração do fármaco associado à proteinúria. Sendo assim, é possível estabelecer uma relação entre a maior depuração e a baixa concentração média plasmática do fármaco, que prejudica o alcance da concentração plasmática necessária para obtenção do efeito terapêutico desejado.

Além disso, ao analisar os parâmetros farmacodinâmicos, foi observado que houve uma neutralização sustentada dos genes de assinatura do IFN nos pacientes que realizaram o tratamento intensivo até o final do estudo, enquanto não foi observado o mesmo efeito com o regime básico. Nesse caso, podemos observar também um efeito dose-resposta, considerando que com a administração de doses iniciais maiores (doses de ataque) e doses de manutenção menores, ou seja, administração de 900 mg de anifrolumabe nas primeiras doses e 300 mg nas doses subsequentes, o fármaco consegue atingir uma concentração plasmática no equilíbrio dinâmico dentro da sua janela terapêutica e alcançar níveis terapêuticos mais rapidamente, resultando em uma maior neutralização da assinatura de IFN I nesses pacientes e melhor desfecho clínico em pacientes com doença renal.

O estudo de Tanaka *et al.* 2020 também avalia a farmacodinâmica do anifrolumabe em pacientes japoneses e evidencia a supressão dose-dependente de 21 genes regulados por

IFN I, uma vez que a infusão de 1000 mg do antagonista do IFN I foi associada à neutralização máxima de 98% da expressão gênica, após o término do estudo, em comparação à administração de doses menores de 100 e 300 mg. Além disso, a infusão de doses maiores do fármaco, neste estudo, está diretamente relacionada ao aumento do tempo de $\frac{1}{2}$ vida e dos níveis plasmáticos do antagonista do IFN I, resultando no aumento substancial no declínio da assinatura de interferon, levando em consideração que a maior supressão gênica foi alcançada com a administração de maiores doses e, conseqüentemente, maiores concentrações plasmáticas do fármaco.

O estudo de Khamashta *et al.* 2015 demonstrou que o uso do sifalimumabe apresentou maior eficácia mediante o bloqueio das vias de sinalização do IFN I, em comparação ao placebo, em pacientes lúpicos com atividade da doença entre moderada a grave e resposta refratária ao tratamento padrão. A maior responsividade ao tratamento foi observada com doses maiores de 600 e 1200 mg, uma vez que pacientes com envolvimento articular grave apresentaram redução de mais de 50% nas manifestações articulares. Além do mais, outras melhorias significativas foram constatadas, sendo algumas delas redução da atividade da doença, redução da área de acometimento e gravidade dos lúpus cutâneo, redução da dose de prednisona para $\leq 7,5$ mg/dia e melhora de parâmetros hematológicos e renais, no qual também é possível observar um efeito dose-resposta associado a melhores desfechos clínicos em pacientes com LES moderado a grave. No estudo de Petri *et al.* 2013, a inibição da assinatura de IFN I também se mostrou dose-dependente, com redução da atividade da doença em pacientes com alta assinatura de IFN I tratados com sifalimumabe em comparação ao placebo. Além do mais, esses pacientes apresentavam valores basais baixos de C3 e C4, proteínas que atuam como biomarcadores da atividade da doença no LES e, ao final do estudo, houve uma tendência de normalização dos níveis séricos dos componentes do complemento.

Casey *et al.* 2020 relatam que os pacientes com LES apresentaram uma redução no número de neutrófilos circulantes. A quantidade reduzida de neutrófilos circulantes em pacientes com LES é uma consequência do processo da morte celular de neutrófilos, conhecida como NETose, uma vez que a neutralização da carga dos resíduos de arginina e conseqüente formação das histonas citrulinadas enfraquece a ligação das histonas, antes carregadas positivamente, com a molécula de DNA, carregada negativamente. Com esse processo, ocorre a descondensação da cromatina, o núcleo neutrofílico perde os lóbulos, que

se tornam redondos e se expandem. Em seguida, a membrana nuclear sofre desintegração, os componentes nucleares se misturam ao citoplasma, a célula se rompe e o conteúdo intracelular é liberado no meio extracelular, se assimilando a redes emaranhadas de cromatina descondensada. Além disso, pacientes com alta assinatura de genes de IFN I apresentaram níveis séricos altos de histonas citrulinadas e isso está relacionado à abundância de espécies reativas de oxigênio que ativam enzimas como a elastase de neutrófilos e mieloperoxidase (MPO), com mobilização e translocação de grânulos azurófilos para o núcleo. Uma vez no núcleo, esses grânulos digerem as histonas, responsáveis pela organização da cromatina, por fim promovendo a sua descondensação e liberação no meio extracelular. Com a produção de autoantígenos e corpos apoptóticos que não são removidos com facilidade, estes se ligam aos TLRs presentes nas células dendríticas com mais facilidade, então, essas células apresentadoras de antígenos migram para os linfonodos e apresentam os auto antígenos às células T, contribuindo para a expansão das células T de memória, produção de autoanticorpos pelas células B e formação de imunocomplexos. Além disso, as células dendríticas plasmocitóides produzem grandes quantidades de IFN- α , que se ligam ao receptor IFNAR e contribuem com a suprarregulação transcricional de genes estimulados por IFN I (FOURSET; TOES; DESAI, 2020; SMITH & KAPAN, 2015; BIERMANN et al., 2014; CHEN; KANG; TANG, 2022).

Acredita-se que a liberação de enzimas oxidativas, como a MPO, promove danos diretamente à vasculatura e oxidação da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), prejudicando suas funções antiaterogênicas. Com o HDL oxidado e efluxo de colesterol prejudicado, ocorre a indução de respostas inflamatórias em macrófagos com aumento das células espumosas, que são macrófagos carregados de lipídios, e formação de placas ateroscleróticas. Níveis aumentados de GlycA, que é um biomarcador de inflamação sistêmica caracterizado pela liberação de prótons H⁺ de resíduos de N-acetilglicosamina de proteínas de fase aguda enzimaticamente glicosiladas, como a α 1-glicoproteína ácida e haptoglobina, também estão aumentadas em pacientes lúpicos. Ademais, neutrófilos lúpicos apresentam um padrão de baixa densidade com alta toxicidade às células endoteliais, que são ativadas excessivamente e aumentam a síntese de interferons, amplificando a cascata inflamatória. Com o uso do antagonista do IFN I e sua ligação liga à subunidade 1 receptor do IFN I, a sinalização e amplificação da cascata inflamatória é interrompida, com redução da liberação de enzimas oxidativas, como a MPO, e consequente redução da oxidação do

HDL-c. Dessa forma, é observada uma queda dos níveis séricos de anólitos pró-aterogênicos e aumento da capacidade de efluxo de colesterol.

Além do mais, os estudos apontam que o uso do anifrolumabe, sifalimumabe e rontalizumabe em pacientes com LES está associado a uma maior incidência de infecções, sobretudo de doenças virais, como a herpes-zóster e influenza, uma vez que a leucopenia e linfopenia são achados clínicos frequentes nesses pacientes. Além do mais, o IFN I é conhecido por ser uma citocina com um importante mecanismo antiviral, estando envolvido na expressão de proteínas envolvidas na supressão da replicação e disseminação viral (ANDERS; STEIGER, 2022). Sendo assim, embora os esses anticorpos monoclonais neutralizem a superexpressão gênica de IFN I e reduzam a escala de atividade da doença do lúpus, eles conferem um risco particular para a ocorrência de eventos adversos, principalmente em pacientes lúpicos, que são mais suscetíveis ao desenvolvimento dessas infecções.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos estudos evidenciou um efeito dose-resposta referente ao uso de anticorpos monoclonais anti IFN I associado a uma tendência de neutralização da superexpressão gênica de IFN I, redução do índice de atividade da doença (SLEDAI) e redução da dose utilizada de glicocorticóides orais em pacientes com LES ativo. Todavia, é imprescindível analisar os possíveis riscos e benefícios do uso dessa terapia, analisando histórico de doenças virais, presença de infecções agudas ou câncer, uma vez que os pacientes lúpicos estão mais suscetíveis a infecções oportunistas e o IFN-I apresenta um papel fundamental na supressão da replicação viral, além de possuir mecanismos antitumorais importantes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. E., TEIXEIRA, B. M. J., CARDOSO, Z. M. **Pesquisa de autoanticorpos em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico**. Itajubá, Revista de Ciências em Saúde v2, nº 3, 2012.

ANDEERS, H., STEIGER, F. **Interferon blockade in lupus: effects on antiviral immunity**. Nature Reviews Nephrology, 2022.

BELA, M., ESPINOSA, G., CERVERA, R. **Next stop in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: B-cell targeted combined therapy**. Sage Journals, 2021.

BIERMANN, M. H. et al. **The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets.** Expert Review of Clinical Immunology, 2014.

CHAN, V. et al. **B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus.** Cellular & Molecular Immunology, 2013.

COSTA, M. L.; COIMBRA, E. B. C. C. **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: INCIDÊNCIA E TRATAMENTO EM MULHERES.** Paraná, Brasil. Revista UNINGÁ, 2014.

CROW, K, M. **Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus.** The Journal Of Immunology, 2014.

FOURSET, E., TOES, R., DESAI, J. **Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses.** Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020.

HU, Y. et al. **Identification of monoclonal antibodies against human renal glomerular endothelial cells in lupus nephritis that induce endothelial interferon-alpha production.** Arthritis Research & Therapy, 2021.

JAYNE, D. et al. **Phase II randomized trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis.** The Annals of Rheumatic Diseases, 2021.

KALUNIAN, K. C. et al. **A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE).** Annals of Rheumatic Diseases, 2015.

KAUL, A. et al. **Systemic lupus erythematosus.** Nature Reviews Disease Primers, 2016.

KHAMASHTA, M. et al. **Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** The Annals of Rheumatic Diseases, 2016.

MCBRIDE, J. M. et al. **Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study.** Arthritis & Rheumatology, 2013.

MESNYANKINA, A. et al. **THE EFFICIENCY OF BIOLOGICAL THERAPY AND THE FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.** Rheumatology Science and Practice, 2018.

MORAND, E. et al. **Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus.** The New England Journal of Medicine, 2020.

NAZARÉ, K. et al. **LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – Vol.34, n.3, p. 36 - 41. 2021.

PENG, H. et al. **Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus.** *Clinical Rheumatology*, 2013.

PETRI, M. et al. **Sifalimumab, a Human Anti-Interferon- Monoclonal Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus: a Phase I Randomized, Controlled, Dose-Escalation Study.** *Arthritis & Rheumatology*, 2013.

RONNBLOM, L., LEONARD, D. **Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease.** *Lupus Science & Medicine*, 2019.

SMITH, K., KAPLAN, M. **The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus.** *Current Opinion in Rheumatology*, 2015.

TANAKA, Y. et al. **Safety and tolerability of anifrolumab, a monoclonal antibody targeting type I interferon receptor, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study.** *Modern Rheumatology*, 2020.

TANAKA, Y. **State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus.** *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2020.

VIDAL, J. T.; FIGUEIREDO, A. T.; PEPE, V. **O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer.** *Cadernos de Saúde Pública*, 2018.

WANG, D. et al. **The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus.** *Cellular & Molecular Immunology* 14 p. 423-431, 2017.

YUEN, J. S., NGUYE, S. C., ASKANASE, A. D. **Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus.** *Sage Journals*, 2016.