

**Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Bus-se W, Withmore J, et al. Estudo de fase III com receptor de interleucina 4 recombinante (IL-4R) em pacientes adultos com asma moderada. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1): S282. (Abstract).**

A interleucina-4 (IL-4) tem ações pró-inflamatórias importantes na asma. É a citocina chave em desviar a célula T "virgem" para um fenótipo Th2 que libera IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que induzem o isotipo IgE e a expressão de VCAM-1 e promovem a migração dos eosinófilos (Eos) através do endotélio, sua ativação e sobrevivência prolongada e secreção aumentada de muco. Neste estudo avaliou-se o potencial terapêutico do IL-4R inalado (Nuvancea) como um antagonista da IL-4. Este receptor solúvel perde o domínio de ativação transmembrana e citoplasmático e pode portanto, sequestrar a IL-4 sem produzir ativação celular. Por via inalatória, a IL-4R tem uma meia vida sérica de aproximadamente uma semana. Neste estudo duplo-cego e controlado por placebo, empregou-se doses múltiplas de IL-4R (0,75, 1,5, ou 3,0 mg ou placebo), a 62 pacientes e com 12 inalações uma vez por semana. Os pacientes eram dependentes de corticóide inalado (CI). Após re-tabelecer-se a menor dose de CI capaz de controlar os sintomas, o CI foi suspenso e os pacientes foram randomizados e iniciaram o estudo. O IL-4R foi bem tolerado e não houve eventos adversos. A eficácia foi demonstrada por um declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) no grupo placebo comparado ao grupo tratado com 3,0 mg (13% x 2%; respectivamente,  $p=0,05$ ). Houve redução significativa do VEF1 matinal no grupo placebo quando comparado ao de 3,0 mg (18% x 4%, respectivamente;  $p=0,02$ ). O mesmo ocorreu com o pico de fluxo expiratório matinal no grupo placebo em contraste com aumento no de 3,0 mg (-40 L/min x 8 L/min, respectivamente;  $p=0,03$ ) após um mês. A eficácia do IL-4R foi posteriormente confirmada pela melhora no score de sintomas (escala 0 a 15) no grupo tratado com 3,0 mg comparado ao placebo, após um mês de tratamento (0,1 x 1,4, respectivamente;  $p=0,08$ ). Os melhores resultados foram observados com a dose de 3,0 mg. Estes dados demonstram a segurança e eficácia de IL-4R no tratamento de pacientes com asma moderada persistente.



[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

### Comentários

A IL-4 é a citocina principal envolvida na regulação da síntese da IgE em resposta aos alérgenos. Outra ação importante desta citocina, na promoção da inflamação celular no pulmão do asmático, é a indução da expressão de VCAM-1, atuando na migração de eosinófilos (Eos), linfócitos T, monócitos e basófilos. A IL-4 também contribui para a obstrução da via aérea, em asmáticos, pela indução da expressão do gene da mucina e aumento da produção de muco. Há uma ligação entre os níveis de IgE total e os marcadores do gene de IL-4. Um polimorfismo no gene promotor de IL-4 tem sido identificado e isto também ocorre com o seu receptor (IL-4R) e com importante papel na doença alérgica. Anticorpos anti-IL-4 têm-se demonstrado capazes de prevenir o desenvolvimento de IgE específica para antígenos, reduzir a IL-5, a eosinofilia e a reatividade da via aérea. O receptor recombinante solúvel de IL-4 atua como uma armadilha para a ligação e neutralização da atividade de IL-4. Em modelos murinos houve um bloqueio na produção de IgE específica para antígenos, hiperresponsividade da via aérea e sensibilidade tardia, e também houve inibição da expressão de VCAM-1, influxo de eosinófilos e a produção excessiva de muco. Em seres humanos, o IL-4R inalado promoveu melhora significativa nos parâmetros de função pulmonar em relação ao placebo, com segurança, podendo ser utilizado como uma nova terapêutica, em um sítio específico, e de importância na reação inflamatória do paciente atópico.

**Dr. Herberto José Chong Neto (PR)**