

Variantes genéticas na via do tnf estão associadas com o perfil de segurança de imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide

Autores: Almirane Lima de Oliveira, Pedro Augusto Santos Rodrigues, Katarina Mattos Brandão, Lilian Landeiro, Laryssa Cardoso, Camila Alexandrina Figueiredo, Pablo de Moura Santos, Ryan dos Santos Costa

Instituição: Universidade Federal da Bahia – Salvador – BA – Brasil

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que acomete as articulações e pode causar destruição articular irreversível. Os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença – Biológicos (MMCDb) anti-TNF fazem parte da segunda linha de tratamento da AR. Essa classe tem se mostrado muito promissora devido à melhora na evolução e no prognóstico dos pacientes com essa patologia. Entretanto, a incidência de reações adversas ainda é um fator que pode levar à suspensão da terapia para uma parcela dos usuários. Variantes na via do TNF têm sido associados à resposta terapêutica dos imunobiológicos na AR, no entanto existem poucos estudos que avaliem a associação dessas variantes com o perfil de segurança dos MMCDb. **Objetivo:** Este trabalho teve como objetivo avaliar a associação de variantes genéticas nos genes que codificam o TNF (TNF) e seus receptores (TNFRSF1A, TNFRSF1B) com a segurança dos imunobiológicos em pacientes com AR regularmente cadastrados no CEAF/BA. **Material e Método:** Foram incluídos 294 pacientes de dois Centros de Infusão de Medicamentos da Bahia, que foram entrevistados com o auxílio de questionários para avaliar sua história clínica e medicamentosa. A ocorrência de eventos adversos (EA) relacionados ao uso de medicamentos, relatados pelos pacientes e confirmados em registros clínicos de prontuários, e a suspensão desses medicamentos em decorrência desses EA foram utilizadas como critério para avaliar a segurança do tratamento. O DNA de cada indivíduo foi extraído a partir de uma amostra de sangue total e os SNVs (Variante de Nucleotídeo Único) rs1800629 (gene TNF), rs4149570 (gene TNFRSF1A) e rs1061622 (gene TNFRSF1B) foram avaliados. Para a análise da associação de covariáveis com a segurança do tratamento foram realizados o teste qui-quadrado e o teste t de Student através do Software SPSS. As regressões logísticas foram ajustadas para as covariáveis idade no diagnóstico, quantidade de medicamentos anti-TNF já utilizados e quantidade de imunobiológicos já utilizados, pois estas foram associadas aos desfechos analisados. A análise de associações genéticas foi realizada no software PLINK 1.9. **Resultados:** Os resultados encontrados demonstraram que o alelo A do rs4149570 está associado à ocorrência de EA com infliximabe e à suspensão da terapia com este em razão de EA. O alelo A do rs1800629 está associado à suspensão da terapia com Etanercepte em razão de EA, tendo também, esse mesmo SNV, apresentado uma tendência de associação com a ocorrência de EA com MMCDb anti-TNF. Esses resultados são promissores por representarem os primeiros dados envolvendo o impacto de variantes genéticas na segurança do uso de anti-TNF no contexto da AR em uma população brasileira. **Conclusões:** Apesar dos achados, pesquisas futuras com um número maior de pacientes ainda são necessárias, de modo a fortalecer o conhecimento acerca da farmacogenética da AR, tendo em vista as associações já encontradas, de forma a contribuir para uma maior segurança na farmacoterapia com os MMCDb.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Variantes genéticas; TNF; Imunobiológicos; Farmacogenética.

Referências Bibliográficas

1. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, Sode J, Bank S, Vogel U, Andersen V. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. The pharmacogenomics journal. 2017; 17(5):403-411. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tpj201726>. Acesso em: 11 out. 2022.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 16, de 05 de Novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/novembro/08/SITE-Portaria-Conjunta-PCDT-Artrite-Reumatoide.pdf>. Acesso em: 10 out. 2022.
3. Blüml S, Scheinecker C, Smolen JS, Redlich K. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. International immunology. 2012; 24(5):275-281. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457216/>. Acesso em: 15 mar. 2024.
4. Lew D, Yoon SM, Yan X, Robbins L, Haritunians T, Liu Z, et al. Genetic associations with adverse events from anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients. World journal of gastroenterology. 2017; 23(40):7265. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677193/>. Acesso em: 20 abr. 2024.
5. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2018; 45(2): 237-255. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759122/>. Acesso em: 11 mar. 2024.
6. Morales-Lara MJ, Cañete JD, Torres-Moreno D, Hernández MV, Pedrero F, Celis R, et al. Effects of polymorphisms in TRAILR1 and TNFR1A on the response to anti-TNF therapies in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Joint bone spine. 2012; 79(6):591-596. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X12000243>. Acesso em: 20 abr. 2024.
7. Nanau RM, Neuman MG. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2014; 17(3):324-361. Disponível em: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/view/21951>. Acesso em: 23 abr. 2024.
8. Zhou ZW, Chen XW, Sneed KB, Yang YX, Zhang X, He ZX, et al. Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions. Drugs. 2015; 75: 589-631. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-015-0375-0>. Acesso em: 08 jun. 2024.