



Avaliação da eficácia das terapias biológicas com anticorpos monoclonais na asma severa

Evaluating the efficacy of biological therapies with monoclonal antibodies in severe asthma

Evaluación de la eficacia de las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales en el asma grave

João Victor Oinhos de Oliveira¹, Samira dos Santos Mameri¹, Leonardo Caruba Moreira², Cláudia Marques Andrade Franco³, Vanessa Maria Gonçalves dos Santos⁴, Júlia Coelho da Fonseca Palma⁵, Maria Eduarda Machado Rangel¹, Julia Sibelly Wiezorek Zanatta⁶, Ana Beatriz Braghetto Granvile⁷, Amanda Carolina Zicatti da Silveira⁸.

RESUMO

Objetivo: Analisar a eficiência das terapias biológicas com anticorpos monoclonais em pacientes com asma severa. **Métodos:** Esse estudo é uma revisão integrativa e foi realizada avaliando a literatura disponível na plataforma PubMed Central com os seguintes termos de pesquisa MeSH: Monoclonal Antibodies, Asthma; com o objetivo responder se a eficácia das terapias biológicas com anticorpos monoclonais no tratamento de asma severa é superior aos tratamentos convencionais. Inicialmente foram selecionados 1339 artigos na íntegra publicados entre 2018 e 2023, em inglês, português e espanhol. Após critérios de inclusão foram removidos artigos duplicados, resumos e aqueles que não atendiam os critérios de seleção, restando 26 artigos que foram incluídos nesta revisão. **Resultados:** Foi evidenciados o benefício de anticorpos como benralizumab, reslizumab, mepolizumab, dupilimabe e omalizumabe, pois eles se mostram eficientes na redução das exacerbações graves de asma quando comparados com corticoides inalatórios e orais no tratamento desses pacientes. **Considerações finais:** Embora ainda sejam necessários mais estudos sobre o assunto, as melhorias no controle da asma severa com anticorpos monoclonais, utilizando questionários validados, foram significativas, em comparação com os tratamentos habituais, na maioria dos estudos avaliados.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais, Asma, Eficácia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the efficiency of biological therapies with monoclonal antibodies in patients with severe asthma. **Methods:** This study is an integrative review and was carried out by evaluating the literature available on the PubMed Central platform with the following MeSH terms: Monoclonal Antibodies, and Asthma, with the objective of answering whether the effectiveness of biological therapies with monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma is superior to conventional treatments. Initially, 1339 full articles published between 2018 and 2023, in English, Portuguese and Spanish, were selected. After inclusion criteria, duplicate articles, abstracts and those that did not meet the selection criteria were removed, leaving 26 articles that were included in this review. **Results:** The benefit of antibodies such as benralizumab, reslizumab, mepolizumab, dupilimab

¹ Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim - ES.

² Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto - SP.

³ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga (AFYA IPATINGA), Ipatinga- MG.

⁴ Centro Universitário Unifacisa (UNIFACISA), Campina Grande - PB.

⁵ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Bauru - SP.

⁶ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Guarulhos - SP.

⁷ Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Penápolis (FAFIPE / FUNEPE), Penápolis – SP.

⁸ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo - SP.

and omalizumab was evidenced, as they are efficient in reducing severe asthma exacerbations when compared with inhaled and oral corticosteroids in the treatment of these patients. **Final considerations:** Although further studies on the subject are still needed, improvements in the control of severe asthma with monoclonal antibodies, using validated questionnaires, were significant, compared to usual treatments, in most of the evaluated studies.

Keywords: Monoclonal Antibodies, Asthma, Efficacy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la eficacia de las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales en pacientes con asma grave. **Métodos:** Este estudio es una revisión integradora y se realizó mediante la evaluación de la literatura disponible en la plataforma PubMed Central con los siguientes términos MeSH: Monoclonal Antibodies y Asthma, con el objetivo de responder si la eficacia de las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma grave es superior a los tratamientos convencionales. Inicialmente, se seleccionaron 1339 artículos completos publicados entre 2018 y 2023, en inglés, portugués y español. Tras los criterios de inclusión, se eliminaron los artículos duplicados, los resúmenes y aquellos que no cumplían los criterios de selección, quedando 26 artículos que se incluyeron en esta revisión. **Resultados:** Se evidenció el beneficio de anticuerpos como benralizumabe, reslizumab, mepolizumab, dupilimabe y omalizumabe, ya que son eficientes en la reducción de las exacerbaciones graves de asma en comparación con los corticosteroides inhalados y orales en el tratamiento de estos pacientes. **Consideraciones finales:** Aunque todavía son necesarios más estudios sobre el tema, las mejoras en el control del asma grave con anticuerpos monoclonales, utilizando cuestionarios validados, fueron significativas, en comparación con los tratamientos habituales, en la mayoría de los estudios evaluados.

Palabras clave: Anticuerpos monoclonales, Asma, Eficacia.

INTRODUÇÃO

A asma, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, acomete mais de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo, com uma prevalência que varia de 1-18% dependendo do país estudado (MCGREGOR MC, et al., 2018). A patogênese desta condição é complexa, influenciada por agentes inflamatórios como IgE, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-33, e outros ainda desconhecidos, sendo correlacionada com atopia, eosinofilia e níveis de óxido nítrico nas vias aéreas (DOROUDCHI A, et al., 2020). A asma afeta todas as faixas etárias, manifestando-se em crianças de 0 a 9 anos, geralmente atópicas, e adultos de 40 a 49 anos, frequentemente com fenótipo eosinofílico (KARDAS G, et al., 2022).

A forma severa da asma é caracterizada por hiperresponsividade brônquica e limitação variável do fluxo aéreo, levando a episódios recorrentes de sintomas respiratórios. Apesar do tratamento convencional com corticosteróide inalatório em alta dose e broncodilatador de ação prolongada, cerca de 5% dos pacientes continuam enfrentando sintomas exacerbados (MCGREGOR MC, et al., 2018). Esta realidade gerou uma intensificação dos esforços de pesquisa, focados no entendimento dos mecanismos patogênicos da asma grave e no desenvolvimento de novas terapias biológicas. A mudança pioneira na abordagem terapêutica foi alcançada em 2003 com a introdução do anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumab, seguido por outros agentes biológicos que têm mostrado sucesso no tratamento da asma grave (KARDAS G, et al., 2022).

A experiência dos indivíduos que sofrem de asma severa é marcada por sintomas frequentes e graves, exacerbações agudas e efeitos adversos decorrentes do uso de corticosteróides orais. Além disso, enfrentam uma qualidade de vida inferior e restrições no estilo de vida. Diante deste quadro complexo e desafiador, as terapias biológicas com anticorpos monoclonais surgiram como uma estratégia terapêutica inovadora para pacientes com asma grave não controlada, fornecendo esperança de melhora substancial na qualidade de vida (MCGREGOR MC, et al., 2018).

Com isso em mente, o presente estudo teve como objetivo fundamental avaliar a eficácia dessas terapias biológicas no tratamento da asma severa. Por meio de uma abordagem integrativa, pretende-se investigar se essas terapias se destacam em termos de eficácia em relação aos tratamentos convencionais, proporcionam melhorias substanciais no controle dos sintomas, na frequência de exacerbações, na melhora da função

pulmonar, na redução da dependência de corticosteroides orais, e se justificam os custos adicionais envolvidos. Paralelamente, propõe-se realizar uma análise rigorosa do perfil de segurança dessas terapias, examinando possíveis efeitos colaterais e complicações associadas, com o objetivo de fornecer insights valiosos que possam orientar a prática médica e oferecer um potencial impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes que enfrentam essa desafiadora condição respiratória.

MÉTODOS

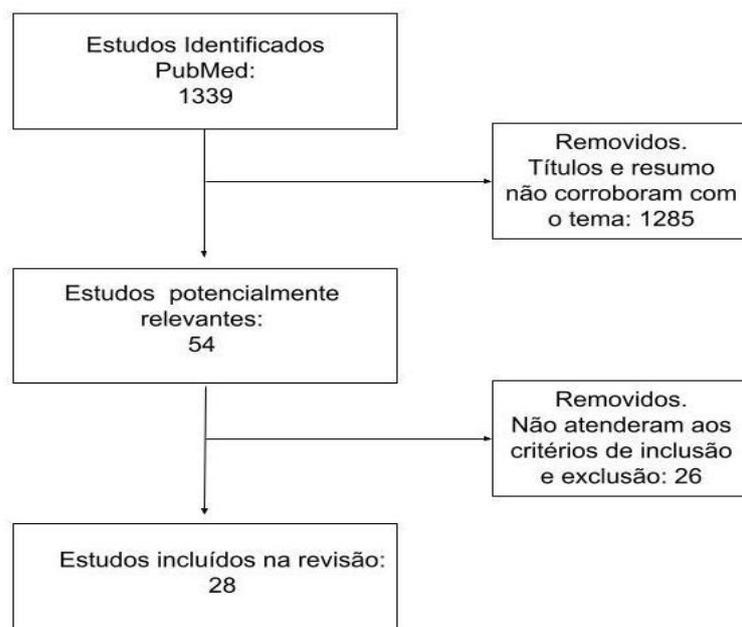
Trata-se de uma revisão integrativa realizada com base na estratégia PVO, que engloba: população ou problema investigado, variáveis e desfecho. Essa abordagem orientou a formulação da pergunta norteadora: "A eficácia das terapias biológicas com anticorpos monoclonais no tratamento da asma severa é superior aos tratamentos convencionais?". O objetivo é avaliar a eficácia dessas terapias no contexto da asma severa.

A busca por literatura foi conduzida no repositório PubMed Central (PMC), utilizando combinações de descritores junto ao operador booleano "AND": ("Antibodies, Monoclonal" [MeSH]) AND (Asthma). Inicialmente, foram identificados 1339 artigos, que foram submetidos a critérios de seleção. A inclusão abrangeu artigos em inglês, publicados entre 2016 e 2023, abordando temas pertinentes à pesquisa, e enquadrados em categorias como estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões bibliográficas narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises, e estudos de coorte, todos disponibilizados na íntegra. Os artigos duplicados, resumos, aqueles não diretamente relacionados ao escopo do estudo e os que não satisfizeram os critérios de inclusão foram excluídos. O estudo final incorporou 28 artigos selecionados para análise.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 1339 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 54 artigos, sendo removidos 26 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 28 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: De Oliveira JVO, et al., 2023.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology	KAWAMATA WONG T, et al. (2018)	Tratamento com omalizumabe por aproximadamente 17 meses em 78 pacientes asmáticos graves melhorou significativamente o controle da asma, reduziu exacerbações, hospitalizações e uso de fluticasona. 27% que pararam após 1 ano tiveram que retomar devido à recidiva dos sintomas de ACT (Teste de Controle de Asma) também aumentou.
BMC Pulmonary Medicine	TORRES-DUQUE CA, et al. (2022)	Registrou-se uma diminuição de 72,4% da taxa anualizada de exacerbações de asma clinicamente significativas durante o ano após o omalizumab, com uma redução substancial do risco de exacerbações em 56,7%. A utilização de omalizumabe na Colômbia como tratamento para a asma reduziu notavelmente o risco de exacerbações clinicamente significativas.
Respiratory Research	IBRAHIM H, et al. (2019)	Relato clínico de uso do Reslizumabe em 26 pacientes. Resultados indicaram melhora do controle da asma (ACQ-6: 1,7 após 1 ano; 2,0 após 2 anos) e redução significativa de exacerbações (-79% após 1 ano; -88% após 2 anos). Dos usuários de esteróides, 35,7% interromperam o uso após 1 ano. Creatina quinase teve modestos aumentos, estabilizando em 1 ano. Reslizumabe foi bem tolerado, com rara interrupção devido a efeitos colaterais. Evidência positiva para terapia IL-5 em asma grave com inflamação eosinófila.
Respiratory Research	PADILLA-GALO A, et al. (2021)	O tratamento com benralizumabe por 1 ano melhorou o controle da asma e a função pulmonar em pacientes com asma eosinofílica refratária, enquanto reduziu exacerbações e uso de corticosteróides. Apesar do custo mais alto do medicamento, o Índice de Custo-Efetividade Incremental sugere que é uma opção custo-eficaz, com 602 euros por exacerbação evitada e 983,86 euros por aumento de 3 pontos no Teste de Controle de Asma (ACT).
Allergy	PAPI A, et al. (2023)	O dupilumabe melhorou o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) tanto em pacientes com exacerbações quanto sem, mantendo essa diferença até a semana 52. O tratamento também diminuiu o impacto das exacerbações na função pulmonar e melhorou o ACQ-5 em comparação com o placebo.
Allergy	AGACHE I, et al. (2020)	Todos os produtos biológicos avaliados reduziram significativamente as taxas de exacerbação da asma (IRR variando de 0,43 a 0,56). Benralizumab, dupilumabe e Mepolizumabe também reduziram a dose diária de corticosteróides orais com uma IRR de 0,46. Eles melhoraram as crises asmáticas, a Qualidade de Vida (QdV) e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV1).
Allergy	PFEFFER PE, et al. (2023)	O Anti-IL5/5R reduziu exacerbações em 47,1%, anti-IgE em 38,7%. Anti-IL 5/5R reduziu chances de futuras exacerbações (TIR 0,76; $p < 0,001$) e diminuiu dose média de tratamento (37,44% vs 20,55%; $p = 0,023$). Indicações de menos hospitalizações com anti-IL5/5R (IRR 0,64), mas sem diferença em visitas às urgências (TIR 0,94). Tanto anti-IgE quanto anti-IL 5/5R melhoram a asma na prática clínica; porém, anti-IL 5/5R superou em reduzir exacerbações e uso de tratamento a longo prazo.
Frontiers in Immunology	KARDAS G, et al. (2020)	O omalizumabe é o anticorpo monoclonal mais estudado para reverter a remodelação das vias aéreas (RA) na asma grave, mas outros, como mepolizumab, também estão sendo avaliados. Dados são limitados e a American Thoracic Society recomenda mais pesquisa na RA e no aprimoramento de medicamentos, incluindo anticorpos monoclonais.
Asthma & Immunology	CORREN J, et al. (2019)	Análise com 465 pacientes mostrou que o dupilumabe melhorou significativamente o controle da asma e qualidade de vida (QoL) até a semana 24. Maior proporção atingiu melhorias em ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5), sintomas de asma AM/PM e AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Dupilumabe também reduziu a perda de produtividade. Efeitos consistentes observados em diferentes subgrupos.
Journal of allergy and clinical	KELSEN SG, et al. (2021)	Doses de 490 mg, 210 mg e 70 mg de astegolimabe resultaram em reduções ajustadas de AER de 43%, 22% e 37% em relação ao placebo, respectivamente. Mesmo em pacientes com baixos níveis de eosinófilos, as reduções foram comparáveis: 54%, 14% e 35%. Eventos adversos foram similares entre os grupos astegolimabe e placebo. O astegolimabe reduziu AER em pacientes com asma grave,

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
immunology		incluindo baixos níveis de eosinófilos, sendo seguro e bem tolerado.
Expert review of clinical immunology	MACDONALD KM, et al. (2019)	O Estudo confirma a eficácia a curto prazo do omalizumabe em asma alérgica grave até 1 ano, com fortes evidências de eficácia até 4 anos e indícios além disso. 42 estudos ressaltaram eficácia a longo prazo do omalizumab: redução de exacerbações e sintomas, melhor controle, função pulmonar, qualidade de vida, menos urgências/hospitalizações e economia de medicação.
Expert Rev Clin Immunol.	FAULKNER KM, et al. (2021)	O estudo avaliou a eficácia do omalizumabe no tratamento da asma alérgica aguda em um contexto do "mundo real". Utilizando meta-análises e cálculos como o risco relativo e as diferenças médias padronizadas (g de Hedges), os resultados mostraram que o omalizumabe melhorou significativamente a qualidade de vida, função respiratória e controle da asma. Além disso, reduziu a necessidade de medicação, exacerbações, hospitalizações e eventos adversos. Portanto, o omalizumabe se mostrou eficaz como tratamento adjuvante para asma alérgica grave.
Ann Allergy Asthma Immunol	CASALE T, et al. (2021)	O estudo analisou 639 pacientes com asma e várias comorbidades, como doenças atópicas e infecções respiratórias, tratados com mepolizumab. Houve reduções significativas nas exacerbações de asma e no uso de corticosteróides orais em todos os subgrupos de comorbidades. O estudo conclui que o mepolizumabe é benéfico para pacientes com asma e diversas comorbidades.
International Archives of Allergy and Immunology	BERGANTINI L, et al. (2020)	Este estudo analisou 28 pacientes com asma eosinofílica grave que receberam tratamento com novos anticorpos monoclonais anti-IL-5 e anti-IL-5R α (mepolizumabe e benralizumabe). Os resultados, embora preliminares, fornecem novos entendimentos sobre a terapia personalizada para asma grave. Além dos eosinófilos periféricos, considerados biomarcadores importantes para essas terapias, os biomarcadores KL-6 e sL-selectina também mostraram ser úteis e novos para identificar uma resposta precoce ao mepolizumabe, interferindo na patogênese da asma grave.
Allergology	NAGASE H, et al. (2023)	O estudo abordou a eficácia no mundo real e outros aspectos de tratamentos biológicos para asma, focando no Dupilumab. Esse medicamento mostrou-se eficaz e seguro, especialmente para asma de alta expressão do Tipo 2. A revisão sugere a necessidade de mais pesquisas para avaliar a troca de outros biológicos para o Dupilumab.
Mucosal Immunology	SHAFIEI-JAHANI P, et al. (2021)	O estudo mostrou que a terapia anti-CD52, usando Alemtuzumab, foi eficaz em prevenir e reverter a hiper-reatividade das vias aéreas (HRVA) alérgica em modelos de ratinhos. A depleção de CD52 reduziu significativamente a inflamação pulmonar e melhorou a função pulmonar, sugerindo que é uma opção terapêutica viável para AHR alérgica.
Respiratory medicine	BOURDIN A, et al. (2022)	A análise pós-hoc mostrou que o dupilumabe é eficaz em reduzir exacerbações e melhorar a função pulmonar em pacientes usando corticosteróides inalatórios de alta ou média dose. A eficácia foi vista em diversos subgrupos de asma, incluindo casos com e sem inflamação do tipo 2 e comorbidades como rinite crônica/sinusite nasal e polipose. O estudo apoia o uso de dupilumabe em inflamação refratária do tipo 2.
HHS Public Access	RAMONELL RP, et al. (2022)	A meta-análise confirma que terapias com anti-IL-5/anti-IL-5R reduzem exacerbações em asma eosinofílica. O estudo pede ensaios clínicos para comparar todas as terapias biológicas em diferentes fenótipos de asma e destaca a necessidade de mais estudos sobre biológicos não anti-IL-5/anti-IL-5R.
Ann Allergy Asthma Immunol	BUSSE W, et al. (2020)	O estudo mostrou que o dupilumabe é eficaz na melhora do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e redução de exacerbações em pacientes com asma moderada a grave e polipose nasal associada à rinite (PAR). Embora o impacto em exacerbações seja menor comparado à população geral com asma, o tratamento ainda melhora o controle da asma e a qualidade de vida. O estudo sublinha o potencial terapêutico amplo do Dupilumab.
Allergy Asthma Proc	LIU Y, et al. (2018)	O estudo mostrou que o lebrikizumabe é eficaz em melhorar a asma moderada a grave. Altos níveis de um biomarcador chamado periostina indicam uma boa resposta ao tratamento. O estudo também reforça a importância de biomarcadores como ferramentas para tratamento personalizado e eficaz em termos de custo.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Frontiers in Immunology	KARDAS G, et al. (2022)	O estudo abordou anticorpos monoclonais para tratamento de asma severa. Anticorpos como anti-IgE e anti-IL-5 são eficazes em alguns casos, mas nem todos respondem bem. Novos anticorpos como o tezepelumabe estão em desenvolvimento para preencher essas lacunas terapêuticas.
Annals Allergy, Asthma & Immunology	SOONG W, et al. (2021)	O estudo NCT01922037 avaliou a eficácia do omalizumabe em 478 pacientes com asma e diversas sensibilizações a alérgenos. A análise mostrou que independentemente do tipo ou número de alérgenos, o tratamento com omalizumabe reduziu exacerbações de asma e melhorou a função pulmonar e qualidade de vida. Mais de 70% dos pacientes relataram melhorias significativas após 6 e 12 meses de tratamento. O estudo conclui que o omalizumabe é eficaz para uma ampla gama de pacientes com asma, independentemente das suas sensibilizações a alérgenos.
Therapeutic Advances in Respiratory Disease	COLOMBO GL, et al. (2019)	A revisão sistemática mostrou que o omalizumabe melhora a Qualidade de Vida (QdV) e o controle da asma em casos moderados a graves. O tratamento reduziu a necessidade de corticosteróides e hospitalizações. Apesar de limitações nos estudos, os dados validam o omalizumabe como uma opção eficaz e segura a longo prazo.
Respiratory Medicine	ADACHI M, et al. (2018)	O estudo confirmou a eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes japoneses com asma grave, mostrando baixa incidência de reações adversas e redução de exacerbações. Foi eficaz até em pacientes idosos e em combinação com outras terapias como teofilina e corticosteróides orais.
The Journal of Allergy Clinical Immunology Practice	SZEFLER SJ, et al. (2020)	Análises post hoc de estudos aleatórios controlados por placebo estudos de omalizumabe (Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma [ICATA], IA05, e Preventative omalizumabe ou Step-up Therapy for Fall Exacerbations [PROSE]). O estudo post hoc mostrou que o omalizumabe é eficaz na redução de exacerbações de asma em crianças, especialmente as com casos mais graves. O estudo sugere a importância de personalizar o tratamento com base na gravidade e biomarcadores. Limitações existem e mais estudos são necessários.
Wiley	CHARLES D, et al. (2022)	A revisão sistemática e meta-análise foca nos efeitos dos biológicos anti-IL5 em casos de asma no mundo real. O estudo enfatiza a necessidade de investigar diferentes fenótipos de asma e combinar dados de estudos variados, incluindo ensaios clínicos e registros, para entender completamente o perfil dessas terapias. O estudo também aponta a necessidade de mais pesquisas em populações pediátricas e em áreas como a redução do uso de esteróides orais.
The Lancet	FITZGERALD JM, et al., (2016)	Avaliou a eficácia e segurança do benralizumabe, um anticorpo monoclonal anti-receptor α da interleucina-5, em pacientes com asma grave não controlada e contagens elevadas de eosinófilos no sangue. Os pacientes foram randomizados para receber benralizumabe ou placebo por 56 semanas. Os resultados mostraram que o benralizumabe reduziu significativamente as taxas de exacerbação anual e melhorou a função pulmonar e os sintomas da asma em comparação com o placebo. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite e piora da asma. O estudo concluiu que o benralizumabe é eficaz e geralmente bem tolerado em pacientes com asma grave e elevadas contagens de eosinófilos, refinando ainda mais o perfil de pacientes que mais se beneficiariam desse tratamento.
The Lancet	BLEECKER ER, et al., (2016)	Avaliou a eficácia e segurança do benralizumabe em pacientes com asma grave não controlada e eosinofilia. Os pacientes foram randomizados para receber benralizumabe ou placebo como terapia adicional aos seus tratamentos padrão. Os resultados mostraram que o benralizumabe reduziu significativamente a taxa anual de exacerbações da asma e melhorou a função pulmonar medida pelo VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo) em 48 semanas, em comparação com o placebo. O estudo concluiu que o benralizumabe é uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com asma grave e eosinofilia que não são controlados por corticosteróides inalatórios e agonistas β_2 de longa duração.

Fonte: De Oliveira JVO, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A asma severa é uma forma complexa e heterogênea da doença asmática, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, hiperresponsividade brônquica e obstrução do fluxo aéreo reversível. A patogênese da asma severa envolve múltiplos fatores, incluindo genéticos, ambientais e imunológicos, que contribuem para a inflamação e remodelação das vias aéreas. Esta patologia, apesar de menos prevalente, é responsável por cerca de 60% dos custos associados a doenças respiratórias e avanços em terapias com anticorpos monoclonais têm sido fundamentais (KARDAS G, et al., 2022; DOROUDCHI A, et al., 2020).

A inflamação na asma severa é frequentemente eosinofílica, embora também possa ser neutrofílica ou mista. Células como eosinófilos, mastócitos, linfócitos T e células dendríticas desempenham papéis cruciais na mediação da inflamação. Citocinas como a interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13 são fundamentais na diferenciação e ativação dessas células imunológicas. A IL-5, por exemplo, é vital para a sobrevivência e ativação dos eosinófilos, enquanto a IL-4 e a IL-13 estão envolvidas na ativação de células Th2 e na produção de IgE (MCGREGOR MC, et al., 2018; DOROUDCHI A, et al., 2020).

A hiperresponsividade brônquica é outra característica marcante da asma severa. Estímulos como alérgenos, irritantes, infecções virais ou exercícios podem desencadear espasmos brônquicos, levando à obstrução do fluxo aéreo. Os mediadores inflamatórios liberados pelas células imunológicas, como leucotrienos e prostaglandinas, contribuem para o estreitamento das vias aéreas. A remodelação das vias aéreas é um processo patológico que ocorre ao longo do tempo em pacientes com asma severa não controlada. Isso inclui espessamento da membrana basal, hiperplasia das células caliciformes, deposição de colágeno e aumento da massa muscular lisa brônquica. Essas mudanças estruturais contribuem para a obstrução crônica e irreversível das vias aéreas, tornando o tratamento mais desafiador (KARDAS G, et al., 2022).

Terapias convencionais, como corticosteroides inalados e broncodilatadores, têm eficácia limitada em controlar os sintomas e prevenir exacerbações em casos mais graves. Neste contexto, terapias biológicas com anticorpos monoclonais surgem como uma alternativa promissora. Estudos têm demonstrado que o uso de terapias com anticorpos monoclonais em pacientes com asma grave resulta em reduções significativas em exacerbações, hospitalizações e visitas a departamentos de emergência, além de melhorias na função pulmonar (STANLEY J., et al., 2020). No entanto, é crucial notar que a eficácia varia entre os indivíduos, possivelmente devido a diferenças genéticas e ambientais.

A introdução de terapias biológicas com anticorpos monoclonais na prática clínica representa um avanço significativo no tratamento da asma severa (MCGREGOR MC, et al., 2018). Estes agentes têm o potencial de aliviar a carga da doença, tanto em termos de sintomas quanto de exacerbações. No entanto, há considerações importantes a serem feitas em relação ao custo, acessibilidade e possíveis efeitos colaterais. Além disso, a seleção apropriada de pacientes é crucial para maximizar os benefícios dessas terapias. Uma meta-análise envolvendo 3.089 participantes mostrou que todos os medicamentos superaram o efeito do placebo na redução das taxas de exacerbação (RAMONELL RP e IFTIKHAR IH., 2020). Outra análise, em formato de revisão sistemática, avaliou a eficácia de terapias biológicas, incluindo benralizumab, mepolizumab, reslizumabe e dupilumabe, e concluiu que esses agentes são eficazes na redução da taxa anual de exacerbações (CHARLES D, et al., 2022).

Os anticorpos monoclonais representam uma classe de terapias biológicas que têm revolucionado o tratamento de diversas doenças, incluindo a asma severa. Esses anticorpos são projetados para serem altamente específicos para um único alvo, geralmente uma proteína ou um receptor que desempenha um papel crítico na patogênese da doença (MCGREGOR MC, et al., 2018). Um dos mecanismos mais comuns de ação dos anticorpos monoclonais é a ligação direta a um alvo celular específico (AGACHE I, et al., 2020).

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à imunoglobulina E (IgE), uma molécula chave na resposta alérgica. Ao se ligar à IgE, o Omalizumabe impede que ela interaja com os receptores de alta afinidade nas células mastócitas e basófilos, inibindo assim a liberação de mediadores inflamatórios como a histamina. Outro mecanismo de ação envolve a modulação do sistema imunológico (AGACHE I, et al., 2020).

A asma apresenta diversos fenótipos, sendo o alérgico responsável por aproximadamente 50% dos casos, nesse contexto, o omalizumabe, tem se mostrado eficaz. O omalizumabe atua ligando-se aos anticorpos IgE circulantes, inibindo sua ação e, conseqüentemente, mitigando a progressão da doença em adultos e crianças acima de 6 anos. Estudos indicam que essa terapia é altamente eficaz na redução das crises de exacerbação, hospitalizações e uso de corticoides, melhorando a qualidade de vida em curto e longo prazo (TORRES-DUQUE CA, et al., 2022). No entanto, a eficácia após 2 anos de tratamento ainda não é bem estabelecida (FAULKNER KM, et al., 2021).

Kawamatawong T, et al. (2018) observaram que o tratamento com omalizumabe resultou em uma redução ou mesmo descontinuação do uso de corticosteroides orais. Além disso, quase metade dos pacientes tratados não apresentou exacerbações anuais (ADACHI M, et al., 2018). Liu Y, et al. (2018) afirma que o lebrikizumabe mostrou melhores resultados em pacientes com altas concentrações de periostina.

O Mepolizumabe, por exemplo, é um anticorpo monoclonal que se dirige ao Interleucina-5 (IL-5), um citocina que é crucial para a sobrevivência e ativação dos eosinófilos, células que desempenham um papel importante na inflamação asmática. Ao inibir o IL-5, o Mepolizumabe reduz a contagem de eosinófilos no sangue e nos tecidos, diminuindo a inflamação e melhorando os sintomas da asma. Para pacientes com asma grave e elevados níveis de eosinofilia, os anticorpos benralizumabe, reslizumabe e mepolizumabe são mais indicados. Esses medicamentos atuam inibindo a Interleucina-5, reduzindo assim a presença e atividade dos eosinófilos (IBRAHIM H, et al., 2019). Um estudo de coorte mostrou que esses anti-IL5 são mais eficazes na redução das exacerbações e no uso de corticoides orais de longa duração quando comparados ao anti-IgE (PEFFER PE, et al., 2023).

O dupilumabe é outra opção terapêutica, atuando na inibição das interleucinas 14 e 13. Ele faz isso ao se ligar ao subtipo alfa do receptor da IL-4, bloqueando assim a sinalização tanto da IL-4 quanto da IL-13. Na asma, as citocinas IL-4 e IL-13 estão envolvidas na inflamação das vias aéreas, hiperresponsividade brônquica e remodelação das vias aéreas. Ao inibir essas citocinas, o dupilumabe tem o potencial de reduzir a inflamação eosinofílica, melhorar a função pulmonar e diminuir as exacerbações da asma. Estudos clínicos têm mostrado que o uso de dupilumabe resulta em melhorias significativas na função pulmonar, medidas pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), e reduções nas taxas de exacerbação em comparação com o placebo (NAGASE H, et al., 2023; CORREN J, et al., 2019).

O medicamento é administrado por via subcutânea, geralmente a cada duas semanas, e tem um perfil de segurança bem estabelecido. Os eventos adversos mais comuns associados ao seu uso incluem reações no local da injeção e conjuntivite, que são geralmente leves e gerenciáveis. Além disso, o dupilumabe tem a vantagem de ser eficaz em várias comorbidades alérgicas, o que é particularmente útil para pacientes com asma que também sofrem de condições como dermatite atópica ou rinite alérgica (CORREN J, et al., 2019). Uma meta-análise não encontrou diferenças significativas entre os diferentes anticorpos monoclonais no tratamento da asma eosinofílica, sugerindo a necessidade de mais estudos comparativos (RAMONELL RP e IFTIKHAR IH., 2020). Este medicamento mostrou-se eficaz e seguro para asma não controlada, especialmente em pacientes com subtipo alto tipo 2 (NAGASE H, et al., 2023).

Busse WW, et al. (2020) também relataram efeitos clinicamente significativos do dupilumabe no controle da asma, redução de sintomas e melhoria na qualidade de vida e produtividade no trabalho. Corren J, et al. (2019) destacou que pacientes com asma descontrolada persistentemente apresentam uma complexidade multidimensional da doença, que muitas vezes é agravada por comorbidades como alergias e sinusite crônica. O estudo com dupilumabe mostrou melhorias significativas em vários parâmetros, incluindo taxas de exacerbações graves e função pulmonar, quando comparado ao placebo.

O astegolimabe é um anticorpo monoclonal em desenvolvimento que tem como alvo a interleucina-33 (IL-33), uma citocina que desempenha um papel crítico na patogênese da asma e outras doenças inflamatórias. A IL-33 atua como um sinalizador para várias células imunológicas, incluindo mastócitos, células Th2 e eosinófilos, que são fundamentais na inflamação das vias aéreas e na hiperresponsividade brônquica associadas à asma. Ao inibir a IL-33, o astegolimabe pode interromper a cascata inflamatória que leva à

ativação e recrutamento de células imunológicas nas vias aéreas, reduzindo assim os sintomas e as exacerbações da asma. Estudos clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia e segurança do astegolimabe em diferentes populações de pacientes com asma. Os resultados preliminares são promissores, mostrando uma redução significativa nas taxas de exacerbação e uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o astegolimabe tem mostrado um perfil de segurança favorável, com eventos adversos semelhantes aos do placebo nos ensaios clínicos. Tal medicamento, administrado na dose de 490 mg a cada 4 semanas, prolongou significativamente o tempo até a primeira exacerbação da asma (KELSEN SG, et al., 2021).

É importante notar que o astegolimabe também está sendo investigado para o tratamento de outras doenças inflamatórias, como dermatite atópica e rinite alérgica, o que sugere que ele pode ter aplicações terapêuticas amplas. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar sua eficácia e segurança a longo prazo, bem como para entender melhor como ele se compara a outras terapias monoclonais já disponíveis para o tratamento da asma, como o omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe (KELSEN SG, et al., 2021; LIU Y, et al., 2018).

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal afucosilado humanizado que tem ganhado destaque no tratamento da asma severa eosinofílica. Este medicamento foi projetado para se ligar especificamente ao receptor da interleucina-5 (IL-5R α), uma citocina que desempenha um papel crítico na diferenciação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos. Ao contrário de outros anticorpos monoclonais que inibem a IL-5, o benralizumabe tem a capacidade única de induzir a apoptose de eosinófilos e basófilos através da citotoxicidade mediada por células, graças à ausência de fucose em sua estrutura, o que aumenta sua afinidade pelo receptor Fc γ R11a nas células natural killer (NK). Isso resulta em uma eliminação mais eficaz dos eosinófilos, tanto no sangue quanto nos tecidos (BLEECKER ER, et al., 2016; FITZGERALD JM, et al., 2016).

Estudos clínicos, como os ensaios SIROCCO e CALIMA, demonstraram que o benralizumabe é eficaz na redução das exacerbações da asma e na melhoria da função pulmonar, medido pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Além disso, o medicamento mostrou ser eficaz na redução do uso de corticosteroides sistêmicos, o que é particularmente relevante para pacientes que apresentam efeitos colaterais significativos com o uso prolongado desses medicamentos. O perfil de segurança do benralizumabe também tem sido favorável, com eventos adversos geralmente comparáveis aos do placebo nos ensaios clínicos. O benralizumabe é administrado por via subcutânea e tem um regime de dosagem conveniente, geralmente uma dose inicial seguida de doses a cada 4 ou 8 semanas, dependendo da necessidade do paciente. Isso oferece uma vantagem em termos de adesão ao tratamento, especialmente para pacientes que têm dificuldade em seguir regimes terapêuticos mais complexos. No entanto, é importante notar que o benralizumabe é mais eficaz em pacientes com contagens elevadas de eosinófilos, e sua eficácia pode ser limitada em subtipos de asma que não são predominantemente eosinofílicos (FITZGERALD JM, et al., 2016; BLEECKER ER, et al., 2016).

É importante notar que os anticorpos monoclonais podem ter efeitos aditivos ou sinérgicos quando usados em combinação com outras terapias. Por exemplo, o uso concomitante de Omalizumabe com corticosteroides inalados pode permitir uma redução na dose de corticosteróides necessária para controlar a asma, minimizando assim os efeitos colaterais associados ao uso prolongado desses medicamentos. Em relação ao perfil de segurança, não foram observados efeitos colaterais graves em nenhum dos tratamentos (KAWAMATAWONG T, et al., 2018). No entanto, a falta de dados de longo prazo sobre segurança é uma limitação (AGACHE I, et al., 2020). O uso prolongado de corticosteroides orais, frequentemente usados como terapia adicional, está associado a efeitos colaterais substanciais, incluindo diabetes e osteoporose.

Quanto à análise de custo-efetividade, o benralizumabe mostrou-se uma opção viável, com um custo abaixo de € 24.000/AVAQ em pacientes asmáticos na Espanha, onde 65,9% dos pacientes não necessitaram de atendimentos de emergência durante o tratamento de 1 ano com benralizumabe e foi relatado uma redução de 55,6% no uso de corticosteróides em pacientes dependentes desses medicamentos (PADILLA-GALO A, et al., 2021). No entanto, o valor da razão incremental de custo efetividade (RICE) por ano de vida ajustado

pela qualidade (AVAQ) muitas vezes excede o que muitos países europeus estão dispostos a pagar (AGACHE I, et al., 2020).

Em definitiva, o Omalizumabe é especialmente útil em casos de asma alérgica. Ele tem mostrado eficácia na redução das exacerbações e na melhoria da qualidade de vida. Mepolizumabe, por outro lado, é particularmente eficaz na asma eosinofílica, reduzindo as exacerbações e a necessidade de corticosteróides sistêmicos. Já o Benralizumabe também atua contra a IL-5, mas de uma forma que promove a apoptose dos eosinófilos, oferecendo uma abordagem mais agressiva para reduzir a inflamação eosinofílica. O Dupilumabe tem um perfil de eficácia mais amplo, sendo eficaz não apenas em diferentes subtipos de asma, mas também em outras doenças alérgicas, como dermatite atópica. Embora ainda esteja em fase de pesquisa, o Astegolimabe tem mostrado promessa em estudos clínicos, especialmente em pacientes com asma não controlada por outras terapias. Em resumo, enquanto o omalizumabe é mais eficaz para a asma alérgica, o mepolizumabe e o benralizumabe são mais adequados para a asma eosinofílica. O dupilumabe oferece uma abordagem mais ampla, eficaz em múltiplas formas de asma e outras condições alérgicas, e o astegolimabe representa uma nova fronteira na terapia direcionada para a asma (AGACHE I, et al., 2020; PEFFER PE, et al., 2023; DOROUDCHI A, et al., 2020).

Papi A, et al. (2023) avaliaram os custos dos biológicos e concluíram que, apesar dos custos iniciais elevados, os benefícios a longo prazo, incluindo reduções em hospitalizações e atendimentos de emergência, tornam essas terapias mais custo-efetivas em comparação com os tratamentos padrão. Sendo assim, anticorpos monoclonais oferecem uma abordagem altamente específica e direcionada para o tratamento da asma severa. Seus mecanismos de ação variados permitem que eles abordem diferentes aspectos da patogênese da asma, tornando-os uma adição valiosa ao arsenal terapêutico para esta doença complexa e frequentemente debilitante.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relevância de conduzir investigações científicas sobre a aplicação de terapias biológicas com anticorpos monoclonais em casos de asma severa destaca-se de forma inequívoca. Estudos empíricos demonstram vantagens significativas na utilização de anticorpos monoclonais, tais como omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe, reslizumabe, dupilumabe e tezepelumabe. Esses agentes terapêuticos contribuem para a prevenção de episódios exacerbados de asma, especialmente em pacientes com elevados níveis de eosinófilos. Fármacos como o dupilumabe exibem eficácia superior em comparação com modalidades terapêuticas convencionais no manejo de asma refratária. Adicionalmente, uma análise econômica revela que, apesar do custo elevado desses medicamentos, eles atuam na redução das taxas de hospitalização e da demanda por atendimento primário em casos de asma mal controlada. Contudo, persiste a necessidade de estudos randomizados em larga escala em centros de tratamento especializados para comparar a eficácia dessas terapias biológicas com abordagens convencionais, baseadas em corticoides orais ou inalatórios. Tal investigação assume importância crítica, pois visa elucidar o potencial desses fármacos em diminuir a incidência anual de episódios exacerbados em pacientes com asma severa. Conclui-se, portanto, que as terapias biológicas com anticorpos monoclonais apresentam eficácia comprovada no tratamento de asma severa, quando comparadas às abordagens terapêuticas tradicionais.

REFERÊNCIAS

1. ADACHI M, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: A long-term post-marketing study in Japan. *Respiratory Medicine*, 2018; 41, 56-63."
2. AGACHE I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5): 1023-1042.
3. BERGANTINI L, et al. Personalized Approach of Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated with Mepolizumab and Benralizumab. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181(10):746-753.

4. BLEECKER ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016, 388(10056):2115-2127.
5. BOURDIN A, et al. dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Respir Med*. 2022; 202:106938.
6. BUSSE WW, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;125(5):565-576.e1.
7. CASALE T, et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma and associated comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 127(3): 354-362.
8. CHARLES D, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Wiley*, 2022; 52(5), 616-627."
9. COLOMBO GL, et al. omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619841350.
10. CORREN J, et al. dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2019; 122(1), 41-49.
11. DOROUDCHI A, et al. Asthma biologics: Comparing trial designs, patient cohorts and study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):44-56.
12. FAULKNER KM, et al. 'Real-world' effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021; 17(1): 73-83.
13. FITZGERALD JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016; 388(10056): 2128-2141.
14. IBRAHIM H, et al. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respiratory Research*, 2019; 20(1), 1-5.
15. KARDAS G, et al. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 1134.
16. KARDAS G, et al. Monoclonal antibodies in the management of asthma: Dead ends, current status and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 983852.
17. KAWAMATAWONG T, et al. Long-term effectiveness of omalizumab treatment in Thai severe asthmatic patients: A real-life experience. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2018; 36(4), 238-243.
18. KELSEN SG, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2021;148(3), 790-798.
19. LIU Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2018;39(5):332-337.
20. MACDONALD KM, et al. Short-and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert review of clinical immunology*, 2019; 15(5), 553-569.
21. MCGREGOR MC, et al. Role of Biologics in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018; 199(4), 433-445.
22. NAGASE H, et al. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergology International*, 2023; 72(1), 11-23."
23. PADILLA-GALO A, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respiratory Research*, 2021;22(1), 163.
24. PAPI A, et al. dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma. *Allergy*. 2023;78(1):233-243.
25. PFEFFER PE, et al. Comparative effectiveness of anti-IL5 and anti-IgE biologic classes in patients with severe asthma eligible for both. *Allergy*. 2023;78(7):1934-1948.
26. RAMONELL RP e IFTIKHAR IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung*, 2020;198(1):95-103.
27. SHAFIEI-JAHANI P, et al. CD52-targeted depletion by Alemtuzumab ameliorates allergic airway hyperreactivity and lung inflammation. *Mucosal Immunol*. 2021;14(4):899-911.
28. SOONG W, et al. omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2):223-231.
29. STANLEY J, et al. Treatment Benefit with omalizumab in Children by Indicators of Asthma Severity. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8(8), 2673-2680.
30. TORRES-DUQUE CA, et al. Real-world effectiveness of omalizumab for severe allergic asthma treatment in Colombia. *BMC Pulmonary Medicine*, 2022; 22(1), 1-10.