



## **Avaliação de novos alvos terapêuticos para o tratamento da asma moderada e grave em crianças e adolescentes**

Evaluation of new therapeutic targets for the treatment of moderate and severe asthma serious in children and adolescents

Evaluación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del asma moderada y grave en niños y adolescentes

Mariana Michella Neves de Lucena<sup>1</sup>, Ana Clara da Rocha Sousa<sup>1</sup>, Sarah Rebeca Dantas Ferreira<sup>1</sup>, Evandro Rogério da Silva<sup>1</sup>, Richard Morrinson Couras de Carvalho<sup>2</sup>, Rafael Ferreira do Nascimento<sup>2</sup>, Elane Cristina Silva Landim<sup>3</sup>, Cibério Landim Macêdo<sup>2</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Discorrer sobre as novas medidas terapêuticas utilizadas para o tratamento da Asma Grave em crianças e adolescentes, destacando aspectos positivos e fragilidades, mecanismo de ação dos imunobiológicos, sua eficácia e segurança. **Métodos:** Realizou-se, uma revisão integrativa da literatura por meio de artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis nas plataformas "Science direct", "National Library of Medicine" e "Biblioteca Virtual em Saúde". A estratégia de busca retornou 30 artigos, desses 22 foram incluídos. Foi utilizado como descritores *severe asthma, treatment, monoclonal antibodies, children*. Critérios de inclusão e exclusão foram elencados. **Resultados:** Após análise dos trabalhos selecionados, observou-se que os fármacos mais utilizados para este tratamento têm proporcionado melhora de sintomas e diminuição de exacerbações e internação da asma em pacientes pediátricos e adolescentes. **Conclusão:** Os estudos recentes destacam que os imunobiológicos são drogas promissoras para o tratamento de asma moderada e grave, trazendo inúmeros benefícios para o manejo do paciente, visto que, bloqueiam ou diminuem os estímulos que desencadeiam os sintomas da asma, melhora o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), diminuem a possibilidades de agravamentos e são eficazes e seguros para uso pediátrico.

**Palavras-chave:** Asma grave, Tratamento, Anticorpos monoclonais, Crianças.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To discuss the new therapeutic measures used to treat Severe Asthma in children and adolescents, highlighting positive aspects and weaknesses, the mechanism of action of immunobiologicals, their effectiveness and safety. **Methods:** An integrative review of the literature was carried out using articles published in the last five years, available on the "Science direct", "National Library of Medicine" and Virtual Health Library platforms. The search strategy returned 30 articles, of these 22 were included. Severe

<sup>1</sup>Escola de Saúde Pública da Paraíba (ESP/Pb), João Pessoa – PB.

<sup>2</sup>Complexo Pediátrico Arlinda Marques (CPAM), João Pessoa – PB.

<sup>3</sup>Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/UFPB/EBSERH), João Pessoa – PB.

asthma, treatment, monoclonal antibodies, children were used as descriptors. Inclusion and exclusion criteria were listed. **Results:** After analyzing the selected studies, it was observed that the medications most used for this treatment provided an improvement in symptoms and a reduction in exacerbations and hospitalization of asthma in pediatric and adolescent patients. **Conclusion:** Recent studies on drugs highlight that immunobiologicals are promising for the treatment of moderate and severe asthma, bringing significant benefits to patient management, as they block or reduce the stimuli that trigger asthma symptoms, improving the expiratory volume requested in the first second (FEV1), reduce the possibility of worsening and are effective and safe for pediatric use.

**Keywords:** Severe asthma, Treatment, Monoclonal antibodies, Children.

## RESUMEN

**Objetivo:** Discutir las nuevas medidas terapéuticas utilizadas para tratar el Asma Grave en niños y adolescentes, destacando los aspectos positivos y débiles, el mecanismo de acción de los inmunobiológicos, su efectividad y seguridad. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura a partir de artículos publicados en los últimos cinco años, disponibles en las plataformas "Science direct", "National Library of Medicine" y Biblioteca Virtual en Salud. La estrategia de búsqueda arrojó 30 artículos, de estos se incluyeron 22. Se utilizaron como descriptores el asma grave, el tratamiento, los anticuerpos monoclonales y los niños. Se enumeraron los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** Tras el análisis de los estudios seleccionados, se observó que los medicamentos más utilizados para este tratamiento proporcionaron una mejoría de los síntomas y una reducción de las exacerbaciones y hospitalización del asma en pacientes pediátricos y adolescentes. **Conclusión:** Estudios recientes sobre fármacos destacan que los inmunobiológicos son prometedores para el tratamiento del asma moderada y grave, aportando importantes beneficios al manejo del paciente, ya que bloquean o reducen los estímulos que desencadenan los síntomas del asma, mejoran el volumen espiratorio solicitado en el primer segundo (FEV1), reducen la posibilidad de empeoramiento y son eficaces y seguros para uso pediátrico.

**Palabras clave:** Asma grave, Tratamiento, Anticuerpos monoclonales, Niños.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crônicas mais prevalentes na infância, tendo um impacto significativo na saúde global, tanto em países desenvolvidos, onde é altamente prevalente, quanto em países subdesenvolvidos, onde a morbimortalidade associada é uma preocupação constante (MARQUES GA, et al., 2019; SOARES JUNIOR AO, et al., 2020). Dados da Global Initiative for Asthma (GINA) do ano de 2024, mostram que aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas pela asma, causando cerca de 1.000 mortes por dia.

A prevalência no Brasil está entre as mais altas do mundo, estudo realizado por MARQUES CPC, et al. (2022) mostrou que no período de 2016-2020 a região Nordeste foi a região com maior número de internações, sendo que a faixa etária de 1-4 anos representou 31,28% das internações e com gastos bastante expressivos em todas as regiões. Esta enfermidade consiste em uma condição heterogênea e complexa, que possui vários fenótipos, os quais compartilham de mecanismos imunológicos semelhantes. É influenciada por agentes inflamatórios como a imunoglobulina E (IgE), interleucinas (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, e outros ainda desconhecidos, sendo correlacionada com eosinofilia e níveis de óxido nítrico nas vias aéreas (DOROUDCHI A, et al., 2020).

Também é associada à atopias, podendo ser ativada por vírus, bactérias e irritantes que estimulam o sistema imune inato via produção de IL-33, IL-25 e linfopoietina estromal tímico (TSLP) pelas células epiteliais (GINA, 2024). A fisiopatologia da asma grave é explicada pela existência de dois endotipos diferentes: Tipo 2, Th2 high (alta) e Th2 low (baixa) ou Th1. Os dois tipos são diferenciados com base no tipo de inflamação imunomediada das vias aéreas (LOVINSKY-DESIRS S, 2019). A asma de Th2 high é

caracterizada por inflamação eosinofílica, desencadeada por citocinas como interleucinas (IL-25, 33, 4, 5 e IL-13), incluindo as células de ambos os sistemas imunes inato e adaptativo.

Essa categoria de asma é a mais comum na infância e corresponde a forma grave de início precoce, caracterizada por sintomas não controlados. Em contrapartida, a asma Th2 low ou Th1 apresenta-se com inflamação neutrofílica, sustentada por IL-8, IL-17A, IL-2 e outras citocinas. O endotipo Th2 low é infrequente nas crianças e além de ser relacionado com a asma grave, é insensível ao uso de corticosteroides, uma das principais classes terapêuticas utilizadas para o tratamento da asma (GINA, 2024). O diagnóstico de asma na criança é primordialmente clínico, o que se revela um desafio, sobretudo em idade pré-escolar. Em crianças colaborantes é possível realizar provas de função respiratória (PFR) para comprovar o diagnóstico. Contudo, uma prova normal não o exclui.

O objetivo da PFR é documentar a limitação ou obstrução do fluxo expiratório, com um valor do VEF1 inferior a 80% do previsto e a reversibilidade deste resultado após a administração de um broncodilatador (PATEL SJ e TEACH SJ, 2019; KOFI J, et al., 2020; AZMEH R et al., 2020). Nesse sentido, o surgimento da terapia biológica revolucionou a abordagem terapêutica principalmente destes pacientes classificados como portadores de asma grave. Os imunobiológicos são um método de tratamento inovador, altamente seletivo e direcionado. Seus efeitos têm como base a inibição de alvos moleculares ou células específicas que estão diretamente envolvidas na patogênese da asma (LOVINSKY-DESIRS S, 2019; LICARIA A, et al., 2019).

A mudança pioneira na abordagem terapêutica foi alcançada em 2003 com a introdução do anticorpo monoclonal anti-IgE, o omalizumab, seguido por outros agentes biológicos que têm mostrado sucesso no tratamento da asma de difícil controle (KARDAS G, et al., 2022). Assim, considerando os fatos mencionados, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia dessas novas medidas terapêuticas no tratamento da asma severa por meio de uma abordagem complementar, pretende-se investigar se essas terapias se mostram benéficas em relação aos tratamentos convencionais, se proporcionam melhorias substanciais no controle dos sintomas, na frequência de exacerbações, na melhoria da função pulmonar, na redução da dependência de corticosteroides orais, no tempo de hospitalizações e se justificam os custos adicionais envolvidos.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa do tipo revisão integrativa da literatura, sendo produzida de acordo com as instruções presentes no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), o qual faz uso de uma lista de verificação aplicada no processo de revisão, a fim de aprimorar os relatos obtidos (LIBERATI A, et al., 2009).

Etapas de elaboração do estudo, pesquisa, seleção, extração e processamento dos dados foram conduzidos aos pares, e ao término, ocorreu uma discussão entre os revisores com o objetivo de escolher os estudos adequados para a expansão da pesquisa. Quando necessário, um terceiro revisor foi consultado para deliberação e resolução.

Nesta revisão, as bases eletrônicas de dados exploradas a fim de obter artigos científicos foram *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*, *Scencedirect* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando a combinação dos descritores e palavras-chave seguintes: *asma grave, tratamento, anticorpos monoclonais, crianças* nos idiomas português, inglês e espanhol, para abranger um maior quantitativo de dados.

Adotaram-se como critério de inclusão os artigos originais, disponibilizados na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, tendo sido publicados entre os anos de 2020 a 2024. Por sua vez, foram excluídos os artigos que não atendessem ao objetivo do estudo ou não apresentassem relação com o tema abordado nesta revisão, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, revisões, dissertação ou tese, resenha, relato de caso, resumo de congresso e que estivessem repetidos nas bases de dados. O processo de seleção dos artigos, bem como os resultados, está apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1** - Fluxograma de critérios para inclusão e exclusão dos artigos.



Fonte: Lucena MMN, et al., 2025.

## RESULTADOS

Ao utilizar os descritores combinados entre si na busca nos bancos de dados, foram encontradas 7.474 produções científicas. Ao aplicar filtro de tempo de publicação, idioma e artigos disponibilizados na íntegra, restaram 630 artigos. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, onde restaram 22 artigos para leitura na íntegra. Após leitura cuidadosa e criteriosa desta produção, 20 artigos cumpriram os critérios estabelecidos. Os resultados da produção científica que compôs a amostra final, com título, autores, país, objetivos e resultados, estão descritos no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Distribuição dos artigos selecionados.

Número	Autor e país	Objetivos do estudo	Resultados
A1	Chen <i>et. al.</i> (2021) Estados Unidos	Examinar a resposta ao omalizumabe em pacientes com asma alérgica moderada a grave por comorbidades relacionadas à asma e alérgicas.	O omalizumabe é eficaz no tratamento da asma alérgica, independentemente do número ou tipo de comorbidades presentes. Isso sugere que a presença de comorbidades asmáticas e alérgicas não influencia a resposta ao tratamento com omalizumabe
A2	Nicola A. Hanania (2021) Estados Unidos	Analisar a eficácia do omalizumabe em pacientes com asma, com foco na reversibilidade ao broncodilatador (BDR) e na obstrução fixa ao fluxo aéreo (FAO).	O omalizumabe reduziu as exacerbações em pacientes com alta reversibilidade ao broncodilatador e obstrução fixa ao fluxo aéreo, e melhorou a função pulmonar em pacientes sem obstrução fixa ao fluxo aéreo e alta reversibilidade ao broncodilatador.
A3	Wanda Phipatanakul <i>et al.</i> (2022) Estados Unidos	Prevenir o desenvolvimento e reduzir a gravidade da asma em crianças em alto risco com o uso de omalizumabe	Espera-se uma eficácia do omalizumabe na prevenção e redução da gravidade da asma em crianças em alto risco.
A4	Jackson <i>et. al</i> (2023) Estados Unidos	Investigar os efeitos da dupilumabe na farmacocinética e nos biomarcadores tipo 2 em crianças com asma moderada a grave.	Os resultados demonstram a eficácia do dupilumabe no direcionamento das vias inflamatórias subjacentes na asma em crianças, com reduções sustentadas nos biomarcadores do tipo 2.
A5	Ian D. Pavord <i>et. al</i> (2023)(1)  Reino unido	Examinar os efeitos do tezepelumabe, que visa a linfopietina estromal tímica, nas exacerbações de asma ao longo de todas as estações em pacientes com asma grave e não controlada.	Otezepelumabe reduziu significativamente a taxa anualizada de exacerbações de asma. Além disso, reduziu as exacerbações relacionadas às alergias sazonais, sugerindo que o imunobiológico pode reduzir as exacerbações de asma relacionadas à exposição a alérgenos específicos.
A6	H. James Wedner <i>et al</i> (2024)  Estados Unidos	Investigar o benralizumabe em crianças com asma eosinofílica grave, avaliando sua farmacocinética, farmacodinâmica e segurança a longo prazo.	Os resultados sugerem que o benralizumabe é seguro e eficaz em crianças com asma eosinofílica grave visto que, o imunobiológico resulta em diminuição quase completa das contagens de eosinófilos, melhorias numéricas na função pulmonar e taxas de exacerbação.
A7	A.G. Fiocchi <i>et al.</i> (2023)  Estados Unidos	Analisar o impacto do dupilumab no controle da asma e na qualidade de vida relacionada com a saúde em	O dupilumab melhorou significativamente o controle da asma e a qualidade de vida das crianças, principalmente aquelas com asma do tipo 2 relacionado aos sintomas,

Número	Autor e país	Objetivos do estudo	Resultados
		crianças com asma moderada a grave.	limitação de atividades e função emocional.
A8	Rui Zhu <i>et al.</i> (2023) Estados Unidos	Avaliar a eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes adultos e adolescentes com asma grave. Utilizando um modelo farmacodinâmico populacional.	Por meio do modelo utilizado foi possível descrever adequadamente a relação entre IgE e volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) em pacientes pediátricos com asma, possibilitando prever a resposta de FEV1 em pacientes pediátricos tratados com omalizumabe.
A9	Jonathan Correnet <i>al.</i> (2023) Estados Unidos	Analisar por meio dos ensaios clínicos PATHWAY e NAVIGATOR, a eficácia do tezepelumabe no tratamento da asma grave e não controlada.	Tezepelumab reduziu significativamente a taxa anualizada de exacerbações de asma, independentemente dos níveis de biomarcadores inflamatórios. Além disso, reduziu as exacerbações associadas a hospitalizações ou visitas ao departamento de emergência, melhorou a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à asma.
A10	L.B. Bacharier <i>et al.</i> (2024) Estados Unidos	Avaliar a eficácia do dupilumabe no controle da asma moderada a grave não controlada	As crianças em uso de dupilumabe tiveram uma exposição menor aos glicocorticóides sistêmicos, reduções significativas nas exacerbações graves e melhora na função pulmonar.
A11	Joan Reibman <i>et al.</i> (2021) Estados Unidos	Avaliar a eficácia com terapia não anti-IgE e com terapia anti-IgE para asma grave	As tendências nos níveis de controle da asma foram geralmente semelhantes entre os grupos de terapia biológica anti-IgE e não anti-IgE.
A12	Parameswaran Nair <i>et al.</i> (2020) Canadá	Avaliar a eficácia do reslizumabe em pacientes com asma eosinofílica inadequadamente controlada.	O reslizumabe reduz os níveis de eosinófilos nas vias aéreas, sendo indicado como tratamento complementar de manutenção para pacientes com asma eosinofílica grave e administrado por via intravenosa e dosagem de acordo com o peso corporal do paciente.
A13	Jonathan Correnet <i>al.</i> (2020) Reino Unido	Avaliar a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com asma não controlada, moderada a grave, por meio de um estudo de fase 3 (LIBERTY ASTHMA QUEST)	O dupilumabe reduziu significativamente as taxas de exacerbação grave e melhorou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) e o controle da asma em pacientes com asma alérgica. As reduções nas taxas de exacerbação grave e a melhoria no FEV1 foram maiores em pacientes com níveis basais mais altos de biomarcadores inflamatórios do tipo 2.
A14	Wilson, Gabriela <i>et al.</i> (2024) Estados Unidos	O estudo examinou a relação entre a presença de eosinófilos no escarro e as exacerbações da asma em crianças tratadas com mepolizumab	Os resultados mostraram que, embora o mepolizumab tenha reduzido significativamente a presença de eosinófilos no escarro, certas subpopulações desses eosinófilos estavam associadas a um aumento do risco de exacerbações.
A15	Bacharier, Leonard B. <i>et al.</i> (2023) Estados Unidos	Investigar os efeitos do dupilumabe na função pulmonar de crianças de 6 a 11 anos com asma tipo 2	Dupilumabe reduziu as exacerbações graves de asma e melhorou a porcentagem do volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (VEF1). Sua segurança foi

Número	Autor e país	Objetivos do estudo	Resultados
		moderada a grave.	bem tolerada com um perfil aceitável, os achados são relevantes para a gestão clínica atual, destacando o potencial do dupilumabe como uma opção de tratamento para melhorar a função pulmonar em pacientes pediátricos com asma tipo 2 moderada a grave.
A16	Corren, Jonathanet al. (2024) Estados Unidos	Analisar o efeito do lebrikizumab em pacientes com asma não controlada.	O lebrikizumab resultou em redução significativa das exacerbações da asma em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue de 300 células/mL ou mais e história de exacerbações. Contudo, a maior eficácia foi para portadores de asma do tipo 2.
A17	Bacharier et al. (2024) Estados Unidos	Avaliar a relação entre os níveis desses biomarcadores no início do estudo e a resposta ao tratamento com dupilumab em crianças com asma moderada a grave não controlada.	O estudo conclui que os eosinófilos sanguíneos e o FeNO são biomarcadores clinicamente relevantes na identificação de pacientes pediátricos com risco de exacerbações de asma e aqueles que provavelmente responderão ao dupilumabe.
A18	Pavordet al. (2023) (2) Reino Unido	Avaliar a taxa de eventos anualizada de exacerbações graves e a mudança média dos quadros mínimos em relação ao FEV1 pré-broncodilatador basal nas semanas 12 e 52 em relação ao FeNO basal, ajustado para eosinófilos e outras características clínicas.	Reduções nas exacerbações e melhorias na função pulmonar foram maiores em pacientes com níveis mais altos de FeNO em comparação com aqueles com FeNO inferior a 25 ppb.
A19	Nakamura et al. (2021) Japão	Avaliar a eficácia e segurançaem do Omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave, identificando possíveis reações adversas pelo uso prolongado.	Quanto à segurança, o omalizumabe foi bem tolerado em pacientes pediátricos, com 10,2% (13/127) dos pacientes experimentando reações adversas a medicamentos, dos quais apenas 2 pacientes interromperam o tratamento com omalizumabe até a semana 16.
A20	Jackson et al. (2020) Reino Unido	Avaliar a capacidade da concentração sérica de IgE em prever o risco de exacerbação e a eficácia do benralizumabe para pacientes com asma eosinofílica grave.	O estudo destaca que a contagem basal de eosinófilos, e não as concentrações séricas de IgE, é um preditor importante do risco de exacerbação. Além disso, o benralizumabe mostrou-se eficaz na redução das exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave, independentemente das concentrações séricas de IgE, e pode ser considerado como uma opção de tratamento para esses pacientes.

Fonte: Lucena MMN, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

Partindo dos achados da pesquisa em questão, a discussão foi categorizada em tópicos envolvendo as categorias de medicamentos para o tratamento da asma grave, foram incluídos os imunobiológicos: omalizumabe; dupilumabe; tezepelumabe; benralizumabe; reslizumabe e lebrikizumabe.

### Mecanismo do Omalizumabe

Dentre os imunomoduladores, o omalizumabe foi o primeiro biológico desenvolvido para o tratamento da asma alérgica grave, sendo responsável por um otimismo renovado no tratamento de crianças e adolescentes. Esse fármaco é um anticorpo monoclonal contra a imunoglobulina E (anti-IgE). Ao se ligar ao IgE circulante, essa medicação impede diretamente a interação com o receptor de IgE nas superfícies dos mastócitos e basófilos, inibindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Esta medicação possui apenas a apresentação injetável, devendo ser administrada a cada 2 a 4 semanas em pacientes com asma alérgica crônica com pelo menos um teste cutâneo positivo e um nível elevado de IgE sérica (MIRRA V, et al., 2018; VOTTO M, et al., 2021).

Em um estudo feito por Chen M, et al. (2021) em pacientes que tinham entre 12 e 75 anos, o omalizumabe reduziu exacerbações da asma moderada e grave e melhorou o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). A melhora na função pulmonar ocorreu independentemente do número ou tipo de comorbidades presentes, atestando que os efeitos do imunobiológico são sustentados.

Um novo estudo desenvolvido por ZHU R, et al. (2023), utilizando um modelo farmacodinâmico populacional em pacientes pediátricos com asma alérgica moderada a grave, inadequadamente controlada, constatou que a dosagem atual de omalizumabe para pediatria (75 a 375 mg) com base no nível médio alvo de IgE livre de 25 ng/mL é apropriada, sendo administrado subcutaneamente a cada 2 ou 4 semanas durante um período de 52 semanas. Esse modelo foi capaz de descrever adequadamente a relação entre IgE e VEF1 em pacientes pediátricos com asma, possibilitando prever a resposta de VEF1 em pacientes pediátricos tratados com omalizumabe.

Com o intuito de avaliar a eficácia e segurança com o uso a longo prazo do anticorpo monoclonal, NAKAMURA N, et al. (2021) destacam que o medicamento foi bem tolerado em pacientes pediátricos e não foi constatado eventos adversos significantes para que o tratamento fosse interrompido.

### Mecanismo do Dupilumabe

A FeNO (fração exalada de óxido nítrico) é um método não invasivo que permite avaliar o grau da inflamação das vias aéreas, em um estudo realizado por PAVORD I, et al. (2023) (2) a eficácia do imunobiológico dupilumabe se mostrou mantida mesmo com indivíduos com FeNO em níveis mais altos. Análise realizada por JACKSON D, et al. (2023) confirmou diminuição das exacerbações graves da asma e melhora na função pulmonar por meio do bloqueio da sinalização da interleucina IL-4 e IL-13, importantes impulsionadores da inflamação do tipo 2 com o uso do dupilumabe em doses de 100 mg ( $\leq 30$  kg) ou 200 mg ( $> 30$  kg) a cada 2 semanas por 52 semanas.

O estudo também revelou reduções significativas nos biomarcadores do tipo 2, incluindo IgE total sérica, contagem de eosinófilos no sangue e da FeNO, em ambos os regimes de dose de dupilumabe ao longo do período de tratamento. Estes achados corroboram com o estudo feito por FIOCCCHI A, et al. (2023) que analisou o impacto do dupilumabe no controle da asma e na qualidade de vida relacionada com a saúde em crianças com asma moderada a grave, dado que, o imunobiológico levou a melhorias rápidas e sustentadas no controle da asma incluindo sintomas, limitação de atividades e função emocional. Em consonância com este achado, BACHARIER L, et al. (2024) afirmam que pacientes que utilizaram dupilumabe para o tratamento de asma moderada e grave tiveram um tempo maior até a primeira exacerbação grave e menor perda do controle da doença, bem como houve diminuição do ciclo de tratamento com glicocorticoides sistêmicos e das hospitalizações.

Ainda nesse contexto, CORREN J, et al. (2020) destacam que pacientes com asma alérgica tiveram melhora nas taxas de exacerbações e no VEF1 já na primeira avaliação na semana 2 de análises e mantiveram-se ao longo do período de tratamento de 52 semanas. Sendo eficaz para controle desse tipo de asma, esses achados apoiam os papéis críticos de IL-4 e IL-13 na promoção da inflamação do tipo 2 mediada por IgE e não mediada por IgE na asma. Os benefícios clínicos observados neste estudo se estenderam aos pacientes com asma alérgica cuja IgE sérica total excedeu 700 IU/mL na linha de base. Este é um subconjunto clinicamente relevante de pacientes com asma alérgica para os quais uma outra terapia anti-IgE com omalizumabe não é indicada nos Estados Unidos.



### **Mecanismo do Tezepelumabe**

O tezepelumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga especificamente à linfopoetina do estroma tímico (TSLP) inibindo a sua ligação ao complexo receptor de TSLP em diferentes células-alvo. O bloqueio da TSLP com tezepelumabe reduz um espectro amplo de biomarcadores e citocinas associados com inflamação, como eosinófilos no sangue, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13 (SARINHO FW, et al. 2023). PAVORD I, et al. (2023) (1) examinaram os efeitos desse anticorpo monoclonal nas exacerbações de asma ao longo de todas as estações do ano em pacientes com asma grave e não controlada em 18 países.

Os resultados encontrados mostraram que as frequências de exacerbações da asma variaram ao longo do ano devido a fatores desencadeantes sazonais e sua própria fisiologia, verificou-se que o tezepelumabe reduziu significativamente a taxa anualizada de exacerbações de asma em comparação com o placebo, com reduções de 63% no inverno, 46% na primavera, 62% no verão e 54% no outono. Além disso, o tezepelumabe reduziu as exacerbações relacionadas às alergias sazonais em pacientes com sensibilização perene

Foi observada uma redução consistente das exacerbações sazonais associadas à sensibilidade a aeroalérgenos sazonais, sugerindo que o tezepelumabe pode reduzir as exacerbações de asma relacionadas à exposição a alérgenos específicos. Adicionalmente, o tezepelumabe demonstrou reduzir as exacerbações induzidas por vírus respiratórios. Dados semelhantes foram observados em estudo realizado nos Estados Unidos, comprovando que o tezepelumabe também reduziu as exacerbações associadas a hospitalizações ou visitas ao departamento de emergência, melhorou a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à asma. A droga é bem tolerada e possui uma baixa incidência de eventos adversos graves, sem reações anafiláticas (CORREN J, et al., 2023).

### **Mecanismo do Benralizumabe**

No que diz respeito ao tratamento que envolve a IL-5, existem 3 terapias biológicas anti-IL-5 que foram testadas na asma em adolescentes e adultos: o mepolizumab e o reslizumab, que são anticorpos monoclonais humanizados contra IL-5, além do benralizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra o receptor de IL-5. Nenhuma dessas terapias biológicas foi testada em crianças menores de 12 anos (ABUL MH e PHIPATANAKUL W, 2019).

O Benralizumab foi aprovado nos EUA como terapia adicional para asma eosinofílica grave em pacientes com 12 anos ou mais, na Europa, essa mesma medicação é feita em adultos também como terapia adicional para asma eosinofílica grave não controlada. Esse medicamento age se ligando especificamente ao receptor  $\alpha$  de IL-5 (IL-5R $\alpha$ ), a dosagem realizada é de 30 mg subcutânea a cada quatro semanas para as primeiras três doses e depois a cada oito semanas. Os estudos demonstram uma melhora significativa nos números de exacerbações da asma, da função pulmonar pré-tratamento e nos sintomas da asma (FARNE AH, et al., 2017; VOTTO M, et al, 2021).

Em um estudo feito por WEDNER HJ, et al. (2024) foi investigado o seu uso na asma eosinofílica grave, avaliando sua farmacocinética, farmacodinâmica e segurança a longo prazo. O benralizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1/k humanizado, de origem murina, que se liga à subunidade alfa do IL-5R, impedindo a conformação do receptor e a ligação da IL-5. Como consequência, a IL-5 não pode exercer seus efeitos biológicos nas células alvo (SARINHO FW, et al., 2023).

Esse estudo, realizado em crianças com idade de 6-11 anos dos Estados Unidos e do Japão (mais participantes com 12-14 anos do Japão) com asma eosinofílica grave, com dose de 10/30 mg/kg de acordo com o peso (<35/≥35 kg) por via subcutânea mostraram uma diminuição quase completa das contagens de eosinófilos, melhorias numéricas na função pulmonar e taxas de exacerbação, e eventos adversos em 78,6% dos participantes, contudo, nenhum levou à descontinuação/morte, sendo seguro e eficaz por longo prazo. Os resultados encorajadores indicam que o benralizumabe pode ser uma estratégia eficaz no tratamento de pacientes pediátricos com asma eosinofílica grave.

### **Mecanismo do Reslizumabe**

O reslizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG4kappa, também direcionado contra a interleucina-5 (IL-5). Sua ação consiste em interromper a maturação, ativação e sobrevivência dos eosinófilos, resultando na redução dos níveis dessas células nas vias aéreas.

Este medicamento é indicado como terapia complementar de manutenção para pacientes adultos com asma eosinofílica grave e é administrado por via intravenosa, com a dosagem ajustada conforme o peso corporal do paciente (CASTRO M, et al., 2011; Walsh GM, 2013; Castro M, et al., 2015). NAIR P, et al. (2020) demonstrou em seu estudo, envolvendo pacientes com idade entre 12 e 75 anos com asma moderada à grave, inadequadamente controlada, dependentes de corticosteroides orais, recebendo reslizumabe intravenoso 3,0 mg/kg a cada 4 semana durante 52 semanas, que o reslizumabe foi estatisticamente significativamente favorecido em relação ao placebo para todas as exacerbações clínicas da asma e percentual de VEF1. E, significativamente, um menor número de prescrições de corticosteroides sistêmicos foram emitidas por paciente que recebeu o anticorpo monoclonal versus o placebo.

### **Mecanismo do Lebrikizumabe**

De acordo com CORREN J e colaboradores (2023), o lebrikizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado à inibição da IL-13, mostrou-se eficaz na redução significativa das exacerbações da asma em pacientes adultos e adolescentes com idades entre 12 e 17 anos (pesando 40 kg ou menos) que sofrem de asma não controlada. Esses pacientes apresentavam contagem de eosinófilos no sangue de 300 células/ $\mu$ L ou mais e tinham um histórico de uma ou mais exacerbações.

O lebrikizumabe foi administrado por via subcutânea a cada quatro semanas e demonstrou um perfil de segurança favorável, com a maioria dos eventos adversos sendo leves ou moderados e não resultando na interrupção do tratamento. O estudo sugeriu que o lebrikizumabe pode ser uma opção eficaz para pacientes com asma do tipo 2, fornecendo evidências promissoras sobre sua capacidade de reduzir as exacerbações em pacientes com contagens elevadas de eosinófilos e histórico de exacerbações.

No entanto, os resultados indicaram que não houve reduções consistentes nas exacerbações da asma em toda a população estudada. Isso destaca a necessidade de análises mais específicas, particularmente em pacientes com fenótipo tipo 2 elevado, para determinar se a inibição específica da IL-13 é efetiva na asma. A seleção subótima dos pacientes para o estudo foi identificada como uma possível limitação, sugerindo que subanálises apropriadas são necessárias para avaliar plenamente a eficácia do lebrikizumabe em diferentes subgrupos de pacientes.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Portanto, é crucial a realização de estudos adicionais focados na população pediátrica. Investigações futuras devem se concentrar em entender melhor as respostas ao tratamento, otimizar as dosagens e avaliar a segurança a longo prazo desses medicamentos em crianças, proporcionando assim uma abordagem mais precisa e eficaz para essa faixa etária. A partir dos fatos citados anteriormente, observa-se a importância de conhecer os subtipos de asma e suas características para a compreensão do desenvolvimento da saúde-doença e todos os estímulos desencadeantes do processo para que novos alvos terapêuticos sejam desenvolvidos no manejo clínico. Destarte, os estudos recentes destacam que os imunobiológicos são drogas promissoras para o tratamento de asma moderada e grave, trazendo inúmeros benefícios para o manejo do paciente, visto que, bloqueiam ou diminuem os estímulos que desencadeiam os sintomas da asma. Por fim, apesar da quantidade de estudos na área, é importante que haja novas pesquisas sobre o tema, principalmente quanto à idade de uso, informações se haverá reforço e custo para o sistema único de saúde no Brasil.

**REFERÊNCIAS**

1. ABUL MH, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management. *Allergology International*, 2019; 68(2): 150-157.
2. AZMEH R, et al. Update in pediatric asthma: selected issues. *Dis Mon.*, 2020; 66(4): 100886.
3. BACHARIER L, et al. Dupilumab Improves Lung Function Parameters in Pediatric Type 2 Asthma: VOYAGE Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Estados Unidos, v. 12, ed. 4, p. 948-959, abril 2024.
4. CASTRO M, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 184: 1125-32.
5. CASTRO M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*, 2015; 3: 355-66.
6. CHEN M, et al. No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, Estados Unidos, ano 2020, n. 126, ed. 1, p. 666-673, Jan. 2021.
7. CHUNG KF. Visando a via das interleucinas no tratamento da asma. *Lancet*, 2015; 386: 1086–1096. DOI: 10.1016/s0140-6736 (15)00157-9.
8. CHUNG KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. *Eur Respir J*. 2014 Fev; 43(2): 343–73.
9. CORREN, JONATHAN et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Reino Unido, v. 8, ed. 2, p. 516-526, fevereiro 2020.
10. CORREN, JONATHAN et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Estados Unidos, v. 208, ed. 1, p. 13-24, julho de 2023.
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. FARNE AH, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 2017; 9(9).
13. FIOCCHI, ALESSANDRO et al. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study. *European Respiratory Journal*, Estados Unidos, v. 62, ed. 5, p. 1-10, novembro de 2023.
14. Global Initiative for Asthma. Global for Asthma Management and prevention (2024): [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
15. JACKSON, DAVID et al. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Springer*, Reino Unido, v. 37, ed. 12, p. 718-729, Dezembro 2019.
16. JUNIOR A, , et al. The multidisciplinary vision of the quality of life of asthma children. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 8757–8766, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n4-120.
17. KARDAS G. et al. Monoclonal antibodies in the management of asthma: Dead ends, current status and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13: 983852.
18. KOFI J, et al. National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. 2020 Focused updates to the asthma management guidelines [homepage]. Washington: U.S. Department of Health and Human.
19. LIBERATI A, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000100.
20. LICARI A, et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma. *Frontiers In Pediatrics*, 2019. 7: 289.
21. LOVINSKY-DESIR S. The use of biologic therapies for the management of pediatric asthma. *Pediatric Pulmonology*, 2019; 55(3): 803-808.
22. MCGREGOR M. C. et al. Role of Biologics in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018; 199(4), 433-445.

23. MARQUES G. A.; Wendt A.; Wehrmeister F. C. Temporal evolution of and factors associated with asthma and wheezing in schoolchildren in Brazil. *J bras pneumol*, [Internet]. 2019; 45(3): e20180138.
24. MARQUES C, et al. Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 8, p. e5211828825, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i8.28825.
25. MIRRA V, et al. Pediatric severe asthma: a case series report and perspectives on anti-IgE treatment. *BMC Pediatrics*, 2018; 18(1).
26. NAIR PARAMESWARAN, et al. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Canadá, v. 8, ed. 2, p. 555-564, fevereiro de 2020.
27. NAKAMURA N, et al. Real-life long-term safety and effectiveness of omalizumab in Japanese pediatric patients with severe allergic asthma:A post-marketing surveillance. *Japanese Society of Allergology*, Japão, v. 70, n. 3, p. 319-326, Julho 2021
28. PAVORD ID, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2023 Nov;131(5):587-597.e3. doi: 10.1016/j.anai.2023.08.015. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37619779.
29. PAVORD IAN, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients With Moderate-to-Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Reino Unido, v. 11, ed. 4, p. 1213-1220, abril 2023. (2)
30. PATEL SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatr Rev.*, 2019; 40(11): 549-67.
31. SARINHO, FW et al. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI. *Associação Brasileira de Alergia e Imunologia*. Vol. 7, Nº 4, 2023.
32. VOTTO M, et al. Biological Therapies in Children and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma: a practical review. *Biologics: Targets and Therapy*, 2021; 15: 133-142.
33. WEDNER H. JAMES, et al. Benralizumab in children with severe eosinophilic asthma: Pharmacokinetics and long-term safety (TATE study). *Pediatric Allergy and Immunology*, Estados Unidos, v. 35, ed. 3, p. 2-12, março 2024.
34. WALSH GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*, 2013; 7: 7-11.
35. ZHU Rui, et al. Population-Based Pharmacodynamic Modeling of Omalizumab in Pediatric Patients with Moderate to Severe Persistent Inadequately Controlled Allergic Asthma. *The AAPS Journal*, Estados Unidos, v. 25, n. 56, p. 1-8, Jun. 2023.