

Uso de imunobiológicos no manejo da asma grave em pediatria

The use of biologic therapies for the management of pediatric severe asthma

Uso de inmunobiológicos en el manejo del asma grave en pediatría

Marina Teixeira de Oliveira Silva^{1*}, Giovanna Bezerra Naves¹, Beatriz Vieira Nascimento Silva¹, Juliana Azevedo de Vasconcelos¹, Luíza Araújo Castro¹, Lethicya Alves Sousa Carvalho¹, Danielle Sampaio Lima da Cruz¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar os principais imunobiológicos utilizados para o tratamento da asma grave na população pediátrica. **Revisão bibliográfica:** A asma grave ainda prevalece como grande causa de morbidade na infância. A utilização de imunomoduladores tem obtido grandes resultados positivos, especialmente o Omalizumabe, medicamento que possui maior número de pesquisas e benefícios comprovados. Desde que o Omalizumabe foi aprovado para o manejo da asma, diferentes terapias biológicas revolucionaram a abordagem terapêutica de doenças alérgicas graves não controladas em crianças. Fármacos como Mepolizumabe, Reslizumabe, Benralizumabe e Dupilumabe ainda estão em contínuos testes clínicos e futuramente podem ser terapêuticos para populações pediátricas específicas e a solucionar as principais incertezas que os imunobiológicos apresentam acrescentados nos protocolos. **Considerações finais:** Torna-se evidente, portanto, que os imunobiológicos representam uma alternativa promissora para o tratamento da asma severa pois objetivam tratar especificamente as vias inflamatórias da asma. No entanto, estudos comparativos são necessários para ajudar os médicos a escolher a melhor opção.

Palavras-chave: Terapias biológicas, Imunomodulador, Asma, Criança.

ABSTRACT

Objective: Review the main immunobiologicals used for the treatment of severe asthma in the pediatric population. **Bibliographic review:** Severe asthma still prevails as a major cause of childhood morbidity. The utilization of immunomodulators have shown great positive results, especially the Omalizumab, a medication that has the greatest numbers of research and proven benefits. Since Omalizumab has been approved for management of asthma, different biological therapies have revolutionized the therapy of uncontrolled severe allergic diseases in children. Drugs like Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab e Dupilumab are still in continuous clinical trials and in the future could be added to the protocols. **Final considerations:** Therefore it becomes evident that immunobiologicals represent a promising alternative for the treatment of severe asthma because focus on treatment specific to the inflammatory process on asthma. However, comparative studies are necessary to help doctors to choose the best terapeutical for specific pediatric populations and solve the principal uncertainties that immunobiologicals have shown.

Keywords: Biological therapies, Asthma, Immunomodulator, Children.

RESUMEN

Objetivo: Revisar los principales inmunobiológicos utilizados para el tratamiento del asma grave en la población pediátrica. **Revisión bibliográfica:** El asma grave todavía prevalece como una de las principales causas de morbilidad infantil. El uso de inmunomoduladores ha obtenido grandes resultados positivos,

¹ Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília - DF. *E-mail: marinatoliveirasilva@gmail.com

especialmente Omalizumab, fármaco que contiene el mayor número de investigaciones y beneficios comprobados. Desde que se aprobó el Omalizumab para el tratamiento del asma, diferentes terapias biológicas han revolucionado el enfoque terapéutico de las enfermedades alérgicas graves y no controladas en niños. Los medicamentos como Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab y Dupilumab aún se encuentran en ensayos clínicos continuos y pueden añadirse a los protocolos en el futuro. **Consideraciones finales:** Se hace evidente, por lo tanto, que los inmunobiológicos representan una alternativa prometedora para el tratamiento del asma grave, ya que tienen el objetivo de tratar específicamente las vías inflamatorias del asma. Sin embargo, se necesitan estudios comparativos que ayuden a los médicos a elegir la mejor opción terapéutica para las poblaciones pediátricas específicas y resolver las principales incertidumbres que presentan los inmunobiológicos.

Palabras-clave: Terapia biológica, Asma, Inmunomodulador, Niño.

INTRODUÇÃO

A asma corresponde a uma patologia extremamente prevalente na infância, representando uma das doenças crônicas mais comuns na infância e a principal causa de morbidade na faixa etária pediátrica (WRIGHT LS e PHIPATANAKUL W, 2016). A morbidade e mortalidade da asma permanecem altas principalmente entre crianças de baixa renda. Esta patologia consiste em uma condição heterogênea, que possui vários fenótipos, os quais compartilham de mecanismos imunológicos semelhantes. A maior parte das crianças cursam com o controle da doença através das terapias padrão, como corticosteróides inalados (CI) ou corticosteróides orais. Entretanto, cerca de 5 a 7% dos pacientes desenvolvem a asma grave (LICARI A, et al., 2019).

Embora seja uma doença rara, a asma grave resistente à terapia em crianças cursa com acometimento significativo da qualidade de vida do paciente e resulta no uso de aproximadamente 50% dos recursos de saúde para asma. Melhorar o controle de crianças com asma grave é, portanto, uma necessidade clínica urgente que comumente não é atendida (ALONSO AM e SAGLANI S, 2017).

A asma grave refere-se aos casos em que há persistência de sintomas, apesar da realização de tratamento com altas doses das terapias convencionais. Esses pacientes também apresentam maior vulnerabilidade, estando mais suscetíveis às reações adversas dos medicamentos, além de cursarem com crises mais frequentes e necessitarem de um maior número de hospitalizações, sendo essas quase vinte vezes mais comuns quando comparadas aos pacientes com asma leve ou moderada (GIUBERGIA V, et al., 2018). Fatores modificáveis subjacentes, incluindo a não adesão à medicação, as exposições ambientais persistentes que desencadeiam os sintomas da asma e os fatores psicossociais contribuem para o controle inadequado desses pacientes (SAGLANI S e FLEMING L, 2016).

As crianças com asma grave podem ser diferenciadas em duas categorias, sendo estas a asma de difícil tratamento ou a asma grave resistente à terapia. A primeira está associada ao mau controle, seja este por diagnóstico incorreto, presença de comorbidades concomitantes ou a baixa adesão à medicação. Em contrapartida, a segunda categoria diz respeito aos pacientes que apesar de cursarem com o controle de todos esses fatores, permanecem sem apresentar melhora do quadro (GIUBERGIA V, et al., 2018).

A patogênese da doença corrobora de maneira significativa para elucidação do tratamento com os imunobiológicos no grupo pediátrico com asma grave. A fisiopatologia da asma grave é explicada pela existência de dois endotipos diferentes: Tipo 2 (T2) - asma alta e T2 - asma baixa. Os dois tipos são diferenciados com base no tipo de inflamação imunomediada das vias aéreas (LOVINSKY-DESIR S, 2019).

A asma de T2 alta 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. Este endotipo é o mais comum na infância e corresponde à asma grave de início precoce, caracterizada por sintomas não controlados. Em contrapartida, a asma T2 baixa apresenta-se com inflamação neutrofílica, sustentada por IL-8, IL-17A, IL-2 e outras citocinas. O endotipo T2 de asma baixa é infrequente nas crianças

e além de ser relacionado com a asma grave, é insensível ao uso de corticosteróides. A partir da gravidade provocada por esses endotipos faz-se necessário a inclusão de medidas terapêuticas com os imunobiológicos (LICARI A, et al., 2019; ABUL MH e PHIPATANAKUL W, 2019).

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-DESIR S, 2019; LICARI A, et al., 2019).

Esta forma de tratamento é criada a partir de animais, plantas ou células vivas. Os imunobiológicos que são aprovados atualmente são anticorpos monoclonais, que podem ser completamente humanos ou apenas humanizados. O primeiro anticorpo monoclonal aprovado para uso em crianças com asma grave foi o Omalizumabe, um anti-IgE, que por ora permanece sendo o de maior eficácia e segurança. Atualmente, já existem outros imunobiológicos aprovados como o Mepolizumabe e o Benralizumabe, porém nem todos estão disponíveis no Brasil (LOVINSKY-DESIR S, 2019; PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

Evidentemente que esta nova opção terapêutica ainda possui limitações, como os dados de pesquisas escassos, em especial no que diz respeito à faixa etária pediátrica, além dos altos valores de mercado. Contudo, as aplicações práticas dos medicamentos já aprovados e as terapias futuras que são objeto de estudos atuais exibem resultados promissores e trazem novas perspectivas para a gestão dessa condição complexa que é a asma grave (LOVINSKY-DESIR S, 2019).

Diante do exposto, o objetivo do vigente estudo é revisar o manejo terapêutico com o uso imunobiológicos na asma grave no contexto da pediatria, descrevendo as particularidades dos fármacos usados, bem como seus benefícios dentro da patologia em questão.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A asma é uma patologia caracterizada pela inflamação das vias aéreas, sendo que a sua forma grave é considerada rara. Esta forma severa cursa com importantes remodelações das vias aéreas, além da maior possibilidade de apresentar resistência a fármacos padrões que são usualmente utilizados no manejo da asma e que visam a conservação da função pulmonar e o controle sintomático. Esse subconjunto de pacientes asmáticos permanece gravemente sintomático, apesar da terapia convencional e antes da introdução dos imunobiológicos, esses pacientes foram relegados ao uso de corticosteroides orais de longo prazo (GIOVANNINI M, et al., 2019; MAGLIONE M, et al., 2019; ALONSO AM e SAGLANI S, 2017).

Com o advento dos produtos biológicos, agora há esperança de que esses asmáticos dependentes de esteróides graves possam ter opções alternativas de tratamento. Além disso, os produtos biológicos fornecem a oportunidade perfeita para escolher seletivamente a terapia com base no fenótipo da asma. Nestes casos, as terapias biológicas estão sendo cada vez mais consideradas opções viáveis como medicamentos controladores da patologia (HUFFAKER MF e PHIPATANAKUL W, 2015).

No Brasil, o Sistema único de Saúde (SUS) possui a opção de uso de Omalizumabe e Mepolizumabe em crianças a partir de 6 anos de idade desde 2013, sendo o uso destes medicamentos incluído nas recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e está presente nas diretrizes da Iniciativa Global para Asma (GINA) no caso de controle insuficiente ou inadequado da asma grave após a administração da terapia de acordo com os níveis 4 e 5 de classificação (GIOVANNINI M, et al., 2019; PIZZICHINI MMM, et al., 2020).

O tratamento com imunobiológicos exige um diagnóstico correto de asma grave antes do início de sua utilização. Sendo assim, é necessária a identificação de fatores desencadeantes e comorbidades, como atopia, obesidade, refluxo gastroesofágico, rinite, transtornos de ansiedade, depressão e respiração disfuncional, as quais podem influenciar negativamente no controle da asma. Associados a estes fatores, o tratamento médico deve ser otimizado e é necessário garantir a adesão à medicação, o que contribui para a complexidade do manejo da asma em pessoas com asma grave e de difícil tratamento. Uma fenotipagem

cuidadosa do paciente com asma grave é necessária porque todos os produtos biológicos disponíveis são eficazes apenas em certos fenótipos da doença (FLEAMING L e HEANEY L, 2018).

Não obstante, há contraindicações a serem consideradas, incluindo a manifestação de asma com sintomas diários e/ou função pulmonar deficiente (volume expiratório forçado em 1 segundo menor que 70%), bem como a existência de doenças autoimunes ou malignas e terapia atual com betabloqueadores (HAASLER I e TAUBE C, 2017).

Essa modalidade interventiva possui como alvo a asma com TH2 alto, que é caracterizada pelo efeito significativo de Ig E, IL-4, IL-5 e IL-13 (ABUL MH e PHIPATANAKUL W, 2019). Para pacientes com asma alérgica grave, um anticorpo contra IgE (Omalizumab) está disponível. No caso de pacientes com asma grave e inflamação eosinofílica, os anticorpos interleucina (IL) -5, Mepolizumabe e Reslizumabe, foram recentemente aprovados. O efeito mais proeminente do tratamento biológico é a redução das exacerbações agudas nestes pacientes. Outros anticorpos contra o receptor de IL-5 (Benralizumabe) ou contra a cadeia alfa do receptor de IL-4 (Dupilumabe) estão em desenvolvimento clínico avançado (HAASLER I e TAUBE C, 2017).

Dentre os imunomoduladores, o omalizumab 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).

Foi demonstrado que, em crianças de 6 a 12 anos com asma moderada a grave, houve redução das doses de corticoides inalatórios (CI) com o uso de omalizumabe. Além disso, seu uso reduziu significativamente a taxa de exacerbações de asma clinicamente significativas e visitas de emergência em adolescentes e em adultos com asma persistente grave mal controlada. Estudos demonstram que este fármaco pode ser mais eficaz em crianças com sensibilização alérgica e asma que requerem altas doses de CI e apresentam exacerbações frequentes (GIOVANNINI M, et al., 2019).

As desvantagens do Omalizumabe incluem limitações devido aos requisitos de peso, idade superior a 6 anos e nível de IgE sérica inferior a 1500 UI/mL, além das elevadas despesas com tratamento, o que reduz significativamente a quantidade de pacientes aptos a esta terapia. Os efeitos colaterais de longo prazo não foram avaliados em crianças (ABUL MH e PHIPATANAKUL W, 2019).

Um estudo brasileiro analisou o perfil e resposta ao tratamento na asma grave resistente à terapia em pacientes com idade entre 3 e 18 anos. Dentre os 8 pacientes que receberam omalizumabe, 7 apresentaram melhora importante da qualidade de vida, com redução importante das exacerbações e hospitalizações (RODRIGUES AM, et al., 2015).

Além de sua eficácia e segurança estabelecidas, novas evidências experimentais sugerem que o omalizumabe também pode interferir nos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à remodelação das vias aéreas, um benefício potencial de grande impacto na idade pediátrica (LICARI A, et al., 2017). Dado o custo substancial do omalizumabe, muitos argumentaram sobre a importância de identificar as populações que terão benefícios significativos e usar o medicamento seletivamente nesses grupos. Tradicionalmente, as populações identificadas são aquelas com IgE elevada níveis e asma mais grave, embora um trabalho recente tenha começado a investigar o impacto do anti-IgE em biomarcadores específicos em asmáticos alérgicos, incluindo FeNO, eosinofilia, periostina (HUFFAKER MF e PHIPATANAKUL W, 2015).

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).

Um estudo que comparou os efeitos das terapias direcionadas à sinalização de IL-5 (anti-IL-5 ou anti-IL-5R α) com placebo em exacerbações, medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde (QVRS) e função pulmonar em adultos e crianças maiores que 12 anos com asma crônica, e especificamente naqueles com asma eosinofílica refratária aos tratamentos existentes mostrou os seguintes resultados: Mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe reduziram acentuadamente os eosinófilos no sangue, mas o benralizumabe resultou em depleção quase completa, enquanto um pequeno número permaneceu com mepolizumabe e reslizumabe (FARNE AH, et al., 2017).

O Mepolizumab foi recentemente aprovado como uso de terapia de manutenção adicional para asma eosinofílica grave. A Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicine Agency (EMA) aprovaram o uso dessa medicação em pacientes asmáticos maiores de 6 anos de idade com características de doença refratária, fenótipo eosinofílico e história de exacerbação de asma. Essa medicação tem como ação a ligação e inibição da IL-5 em circulação (VOTTO M, et al., 2021).

Muitos estudos na literatura científica demonstraram a segurança e eficácia do mepolizumabe em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue maior que 150 células/ μ L ou maior que 300 células/ μ L no ano anterior. A dosagem recomendada para seu uso é de 100mg para crianças maiores de 12 anos e de 40 mg para crianças entre 6 e 11 anos (FARNE AH, et al., 2017).

Estudos demonstraram que o mepolizumab mostrou uma boa tolerância e perfil de segurança notável. O efeito adverso mais comum é a dor de cabeça, que pode afetar mais de 1 em cada 10 pacientes. Reações no local da injeção e dores nas costas também são comuns, podendo ocorrer em até 1 em cada 10 pacientes. As reações adversas ao Mepolizumabe podem variar de leves, as quais são mais comuns, até manifestações graves, sendo necessária abordagem com um tratamento farmacológico específico. Estas últimas são raras e a opção pela interrupção da administração do medicamento é baseada no princípio da relação benefício/risco (VOTTO M, et al., 2021; PORCARO F, et al., 2020).

O Mepolizumabe e outras drogas anti-IL-5 não devem ser usados em pacientes com infestações parasitárias, dado o papel fundamental que essa citocina desempenha na resposta imune contra esses microrganismos. Por esse motivo, os pacientes potencialmente elegíveis para terapia com Mepolizumabe devem ser submetidos a investigações para excluir uma infestação parasitária. Em caso de resposta positiva, é necessário eliminar a infestação antes de iniciar o tratamento (VOTTO M, et al., 2021).

Além disso, as terapias com Mepolizumabe têm os mesmos problemas que aquelas com Omalizumabe em termos de custos e como encontrar a duração ideal do tratamento. A única diferença é que, como esse medicamento biológico foi aprovado mais recentemente em comparação ao Omalizumabe, mais tempo e mais pesquisas serão necessários para encontrar uma solução para esses problemas. Em relação a continuação do tratamento com esse imunobiológico, a utilização de dosagens contínuas é um fator necessário para manter o efeito terapêutico positivo (FARNE AH, et al., 2017; VOTTO M, et al., 2021; PORCARO F, et al., 2020).

O Reslizumab foi aprovado para uso como terapia adicional em pacientes com 18 anos ou mais, para pacientes com asma eosinofílica grave não controlada. Este liga-se a IL-5 circulante, sua dosagem recomendada é de 3 mg/kg intravenoso a cada 4 semanas. Um estudo propôs alguns critérios de resposta a terapêutica com Reslizumab, porém os parâmetros propostos não são validados e precisam de mais estudos. O reslizumab apresentou melhoras significativas da função pulmonar, reduzindo sintomas da asma 2 a 3 dias após a sua primeira infusão, e esses efeitos se mostraram persistentes até 24 meses. Essa medicação também se mostrou eficaz na diminuição do uso de corticóides orais sistêmicos. Além disso, essa medicação se mostrou eficiente para melhora da qualidade de vida dos pacientes e na diminuição de exacerbações da asma, principalmente em pacientes com fenótipo de asma de início tardio. Esse imunobiológico se mostrou bem tolerado e os efeitos colaterais mais comumente relatados foram dores de cabeça, infecções e agravamento do quadro asmático (FARNE AH, et al., 2017; VOTTO M, et al., 2021).

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 α de IL-5 (IL-5R α), 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).

O anticorpo monoclonal anti interleucina 4 alfa, dupilumabe, atua bloqueando a sinalização das interleucinas 4 e 13. É indicado para tratamento de manutenção adicional em pacientes com asma tipo 2 caracterizada por eosinófilos e/ou presença de óxido nítrico exalado fracionado (FeNO) em quantidades elevadas no sangue e que não é controlada de forma adequada com altas doses de CI e outros medicamentos. Foram realizadas pesquisas com crianças maiores de 12 anos que possuíam asma grave e utilizaram este fármaco, sendo demonstrada a eficácia deste para redução da remodelação de vias aéreas, além de diminuir o número de exacerbações (MAGLIONE M, et al., 2019).

Este imunobiológico apresenta o maior potencial para também compor o manejo da asma grave em pacientes pediátricos, sendo que nos EUA e na Europa essa medicação foi aprovada para uso em pacientes com 12 anos ou mais com asma moderada a grave e eosinofilia periférica. Sua via de administração é subcutânea, com dose inicial de 400 mg uma vez na semana, seguido de 200 mg a cada duas semanas. Outra opção é usar 600 mg uma vez por semana seguido de 300 mg a cada duas semanas (VOTTO M, et al., 2021; PORCARO F, et al., 2020).

Apesar da existência de muitos estudos relacionados ao tratamento da asma com os imunobiológicos, os dados relacionados à pediatria ainda são restritos. Por esse motivo, de todos os imunobiológicos, apenas o Omalizumab e Mepolizumab estão licenciados para os pacientes pediátricos com asma a partir dos 6 anos de idade. Enquanto isso, o Dupilumab e o Benralizumab permanecem licenciamento para uso em crianças apenas em outros países que não o Brasil (BUSH A, 2020).

A escolha da medicação mais adequada para os pacientes ainda representa um desafio para os profissionais alergistas pediatras. Primeiramente, para realizar essa escolha os médicos precisam avaliar a gravidade da asma, fazendo a exclusão de potenciais comorbidades e a baixa adesão à terapia inalatória. Além disso, também é preciso caracterizar as crianças com asma grave considerando o fenótipo da sua doença e o endotipo (alérgico ou eosinofílico). Ademais é necessário que antes de se escolher a terapêutica, sejam feitos os exames de FeNO, contagem de eosinófilos no sangue, mas principalmente, os biomarcadores preditivos e de monitoramento para avaliar a probabilidade de um paciente responder ao tratamento (BUSH A, 2020; VOTTO M, et al., 2021; ABRAMS EM, et al., 2018).

Nos pacientes com asma alérgica grave, o Omalizumabe pode ser considerado a primeira escolha de imunobiológico. Já os antagonistas de IL-5 ou IL-5R α são geralmente prescritos para pacientes com asma eosinofílica grave não controlada. Já o Dupilumabe é considerado como terapêutica de primeira linha em paciente com asma grave com FeNo > 25 ppb e que possua outras comorbidades alérgicas (VOTTO M, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos fatos citados anteriormente, foi possível observar as possíveis complicações relacionadas à asma grave, especialmente na faixa etária pediátrica, tornando-se evidente a necessidade da utilização de outras terapias que não os corticóides para o manejo desta patologia, sendo os imunobiológicos uma promissora alternativa para um melhor controle destes casos. Esses medicamentos têm como objetivo a redução da inflamação eosinofílica e/ou alérgica, além de possuírem como alvos os Ig E, IL-4, IL-5 e IL-13, principais vias inflamatórias específicas da asma. Atualmente, no Brasil, somente o Omalizumabe e Mepolizumabe já estão aprovados para o uso. As limitações de sua ampla implementação devem-se às lacunas e incertezas que essa terapêutica ainda apresenta com relação à segurança para menores de 6 anos de idade, abordagem para a descontinuação e os efeitos de longa duração, bem como os elevados custos destes fármacos. Não obstante, a avaliação detalhada do paciente é crucial para a escolha mais adequada do fármaco.

REFERÊNCIAS

1. ABUL MH, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management. *Allergology International*, 2019; 68(2): 150-157.
2. ABRAMS EM, et al. Current State and Future of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma in Children. *Pediatric Allergy, Immunology, And Pulmonology*, 2018; 31(3): 119-131.
3. ALONSO AM, SAGLANI S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. *Frontiers In Pediatrics*, 2017; 5: 154.
4. BUSH A. Which Child with Asthma is a Candidate for Biological Therapies? *Journal Of Clinical Medicine*, 2020; 9 (4).
5. FARNE AH, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 2017; 9(9).
6. FLEMING L, HEANEY L. Severe Asthma - Perspectives From Adult and Pediatric Pulmonology *Frontiers In Pediatrics*, 2019; 7: 389.
7. GIOVANNINI M, et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Italian Journal Of Pediatrics*, 2019; 45(1): 1-9.
8. GIUBERGIA V, et al. Asma grave en pediatría: resultados de la implementación de un protocolo especial de atención. *Arch Argent Pediatr*, 2018; 116(2): 105-111.
9. HAASLER I, TAUBE C. Biologika in der Behandlung des Asthma bronchiale. *Pneumologie*, 2017; 71(10): 684-698.
10. HUFFAKER MF, PHIPATANAKUL W. Pediatric Asthma. *Immunology And Allergy Clinics Of North America*, 2015; 35(1): 129-144.
11. LICARI A, et al. An Update on Anti-IgE Therapy in Pediatric Respiratory Diseases. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2017; 13(1): 22-29.
12. LICARI A, et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma. *Frontiers In Pediatrics*, 2019. 7: 289.
13. LOVINSKY-DESIR S. The use of biologic therapies for the management of pediatric asthma. *Pediatric Pulmonology*, 2019; 55(3): 803-808.
14. MAGLIONE M, et al. New Drugs for Pediatric Asthma. *Frontiers In Pediatrics*, 2019; 6: 432.
15. MIRRA V, et al. Pediatric severe asthma: a case series report and perspectives on anti-ige treatment. *Bmc Pediatrics*, 2018; 18(1).
16. PIZZICHINI MMM, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020; 46: e20190307
17. PORCARO F, et al. Difficult and Severe Asthma in Children. *Children*, 2020; 7(12): 286.
18. RODRIGUES AM, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2015; 41(4): 343-350.
19. SAGLANI S, FLEMING L. How to manage a child with difficult asthma? *Expert Review Of Respiratory Medicine*, 2016; 10(8): 873-879.
20. 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.
21. WRIGHT LS, PHIPATANAKUL W. Treatment of moderate to severe pediatric asthma. *Annals Of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016; 117(1): 17-20