



Asma Brônquica

Tratamento da Asma

BIOLÓGICOS NA ASMA — ANTI-IL-5, IL-5Ra, Anti-IL-4/IL-13...

Aproximadamente 3–10% dos pacientes têm asma severa.^{1,2} A asma grave é caracterizada pela dificuldade de controle da doença, apesar da estratégia de manejo aplicada com altas doses de CI-LABA e atenção aos fatores desencadeantes. A inflamação Tipo 2-alta, mediada por citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com asma leve a moderada³ e em aproximadamente 70% de adultos com asma grave.⁴

O corticoide oral (CO) está indicado em baixa dose na Etapa 5 da GINA como droga adjuvante na asma com sintomas persistentes ou exacerbações apesar da técnica correta de uso do inalador e boa aderência ao tratamento.⁵ Evidências sugerem que um aumento na morbidade e mortalidade esteja associado à exposição cumulativa ao CO ao longo da vida o que significa que mesmo cursos curtos repetidos podem ter um impacto significativo.^{6,7} Mesmo exposições cumulativas tão baixas quanto 0,5-1 g de equivalente da prednisolona foram relatadas como associadas a resultados adversos.⁸

Estudo de Eger et al.⁹ demonstrou que na Holanda 47% dos usuários de COs não aderiram ao tratamento com corticoide inalatório, o que está de acordo com avaliações anteriores, que evidenciavam taxas semelhantes decepcionantes, variando de 42,5 a 65%.¹⁰⁻¹² Na Alemanha um estudo em pacientes com asma tratados com altas doses de CI/LABA mostrou que cerca de 22% necessitaram de ≥ 1 prescrição de COs em 1 ano.¹³ Na atualidade o uso do CO por longo tempo não é apropriado em situações nas quais outras opções de tratamento, como os biológicos, se encontrem disponíveis.

Entretanto, os médicos não devem prescrever produtos biológicos até que tenham verificado minuciosamente se o tratamento com CI está sendo usado de "maneira adequada e apropriada".

Existem dois fenótipos específicos, Tipo 2 (T2) alto e baixo, que são importantes para identificar quando se introduzir o tratamento com biológicos. Esses fenótipos são definidos com base no nível de expressão de citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, que podem ser secretadas pelas células T helper clássicas do tipo 2 (TH2), bem como por linfócitos CD4 ou células imunes não clássicas, como as células linfóides inatas – tipo 2 (ILC-2), daí a mudança na terminologia de TH2 para T2.

A inflamação alta Tipo 2 (Tipo 2-alta) é caracterizada por inflamação eosinofílica nas vias aéreas e elevações no sangue de eosinófilos ou elevações da Fração exalada do Óxido Nítrico (FeNO) (**Tabela 1**). A asma de inflamação baixa Tipo 2 (Tipo 2-baixa) engloba a asma neutrofílica, a paucigranulocítica e asma granulocítica mista — que seria a concomitância de inflamação neutrofílica e eosinofílica das vias aéreas.

No curso da doença deve-se avaliar o fenótipo de asma grave durante o tratamento com altas doses de corticoide inalatório (CI) para saber se o paciente tem inflamação Tipo 2-alta nas vias aéreas:¹⁴

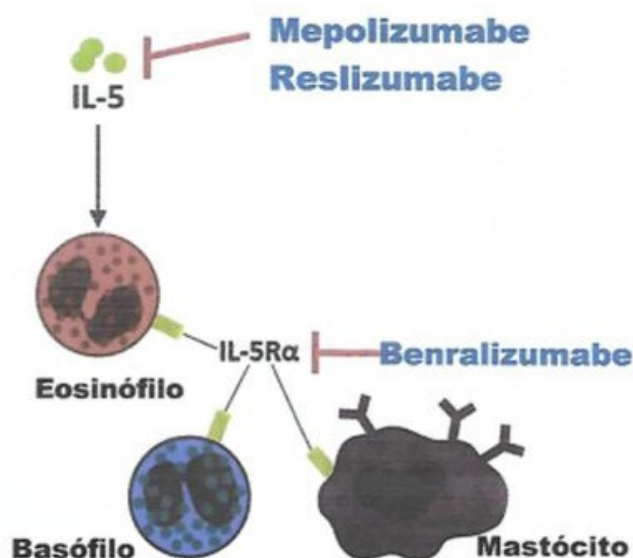
Tabela 1 – Características da Inflamação Tipo 2-alta

Características da Inflamação Tipo 2-alta
<ul style="list-style-type: none">• Eosinófilos no sangue $\geq 150 \mu\text{l e/ou}$;• FeNO $\geq 20 \text{ ppb e/ou}$;• Eosinófilos no escarro $\geq 2\% \text{ e/ou}$;• Asma é clinicamente causada por alérgenos e/ou;• Pólipos nasais e/ou;• Necessidade de corticoide oral para manutenção.

(repita eosinófilos no sangue e FeNO até 3 x na dose mais baixa possível de COs)

Além do tratamento anti-IgE que melhorou os desfechos em asma alérgica por duas décadas, três biológicos anti-IL-5 (mepolizumabe e reslizumabe) e o benralizumabe, tendo como alvo o receptor IL-5R α (**Figura 1**), o dupilumabe bloqueando a sinalização da IL-4 e da IL-13, e o tezepelumabe (anti-TSLP) atuando mesmo em paciente com marcadores T2 mais baixos, surgiram como tratamentos promissores da inflamação crônica das vias aéreas. Estão indicados para os pacientes que já estão em uso de altas doses do CI-LABA, com mau controle dos sintomas, histórico de exacerbações, com biomarcadores alérgicos eosinofílicos ou com relato de necessitar de CO para controle. Quando da indicação desta forma de tratamento levar em consideração o custo, frequência de dosagem, a via (SC ou IV) e a preferência do paciente.

O uso de biológicos na asma grave determina reduções de dose clinicamente relevantes ou da descontinuação do tratamento com CO, diminui substancialmente a frequência de exacerbações, bem como as taxas de atendimento hospitalar.^{15,16}



Mepolizumabe

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1k murino humanizado. Atua seletivamente contra a cadeia α da IL-5, impede sua ligação ao receptor α de IL-5 (IL-5R α), que é expresso na superfície de eosinófilos e basófilos. Como consequência, a diferenciação, ativação e crescimento de eosinófilos são inativados.

Haldar et al.¹⁷ analisando uma amostra de 61 indivíduos com asma eosinofílica grave recorrente, durante 50 semanas, em um estudo randomizado duplo-cego, placebo controlado, obtiveram redução no número das exacerbações com a droga. Cerca de trinta e um por cento dos indivíduos do grupo mepolizumabe não tiveram exacerbações durante o estudo, em comparação com 16% do placebo; sendo que houve três internações hospitalares por exacerbações de asma no grupo tratado em comparação com 11 internações no grupo placebo. O número total de dias de hospitalização foi significativamente menor para aqueles tratados com o biológico do que aqueles que receberam placebo (12 dias x 48 dias – $p < 0,001$). O mepolizumabe reduziu significativamente a contagem de eosinófilos no sangue ($p < 0,001$) e no escarro ($p = 0,002$). Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos sintomas, VEF₁ após uso de broncodilatador ou hiper-responsividade das vias aéreas.

Outro estudo o SIRIUS (*Steroid Reduction with Mepolizumab Study*)¹⁸ quantificou as vantagens do mepolizumabe em pacientes com asma eosinofílica. No desfecho primário pré-especificado, mais pacientes no grupo mepolizumabe do que no grupo placebo tiveram uma redução de 90 a 100% na dose de corticoide oral (23% v. 11%) e uma redução de 70 a menos de 90% (17% v. 8%).

O estudo MENSA (*Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma*)¹⁹ fez comparações entre a taxa de exacerbações em pacientes com exacerbações recorrentes de asma e evidências de inflamação eosinofílica, apesar de estarem em uso de altas doses de corticoides por inalação. Nestes pacientes foram testadas as vias venosa e subcutânea de mepolizumabe comparadas ao placebo. Quando comparada ao placebo, a taxa de exacerbações de doentes tratados com mepolizumabe IV foi reduzida em 47% e 53% para mepolizumabe SC ($p < 0,001$ para ambos), e exacerbações que exigiram visitas a emergências ou

hospitalização diminuíram em 32% para IV e 61% para mepolizumabe SC. Houve concomitante melhora nos parâmetros que analisam a qualidade de vida (questionários St. George, ...ACQ-5).

Magnan et al.²⁰ em revisão Cochrane demonstraram que pacientes com asma que receberam mepolizumabe tiveram uma elevação no VEF₁ de 110 ml e redução nas exacerbações da doença em cerca de 50%. Ocorreu após uso da droga melhora clínica e significativa da qualidade de vida, avaliadas através do questionário de St. George.

A dose recomendada de mepolizumabe (Nucala[®]) para ≥ 12 anos é de 100 mg administrada uma vez a cada 4 semanas por via SC através de injeção no braço, coxa ou abdome. Admite-se o tratamento para crianças acima de ≥ 6 anos na dose de 40 mg por via SC uma vez a cada quatro semanas. É necessário observar a evolução por um prazo de 4 meses e o tratamento com mepolizumabe deve ser continuado indefinidamente se for obtida uma resposta clínica. Deve ser destacado que os dados de eficácia do mepolizumabe em crianças menores de 6 anos ainda são limitados.



O mepolizumabe está indicado também para >>GPEA, síndrome hipereosinofílica (SHE), ambas com eosinofilia ≥ 1.500/μL e rinosinusite crônica com pólipos nasais.^{21,22}

A vacinação contra herpes-zóster (preferencialmente recombinante, não com vírus vivos) precisa ser administrada 4 semanas antes do início do medicamento naqueles com ≥ 50 anos de idade.

Reslizumabe

O reslizumabe é um anticorpo anti-IL-5 monoclonal humanizado (IgG4 kappa) indicado como terapêutica complementar de manutenção para o tratamento de pacientes com asma severa a partir de 18 anos de idade, com fenótipo eosinofílico.

Castro et al.²³ avaliaram a eficácia e a segurança do reslizumabe em pacientes com asma de moderada a grave inadequadamente controlada, que estavam em altas doses de corticoides por inalação. O protocolo durou 15 semanas. Foram dois ensaios de fase 3 duplicados, multicêntricos, duplo-cegos, de grupos paralelos, randomizados e controlados por placebo. Ambos os estudos incluíram pacientes com asma de 12 a 75 anos (de 128 centros de pesquisa clínica no estudo 1 e 104 centros no estudo 2 da Ásia, Austrália, América do Norte, América do Sul, África do Sul e Europa, cuja asma foi inadequadamente controlada por doses médias a altas de tratamento à base de corticoides inalatórios e que tiveram eosinófilos no sangue de ≥ 400 células por μL e uma ou mais exacerbações no ano anterior. Os pacientes foram aleatoriamente designados (1:1) para receber reslizumabe intravenoso (3,0 mg / kg) ou placebo a cada 4 semanas durante 1 ano por randomização central computadorizada. Em ambos os estudos, os doentes que receberam reslizumabe tiveram uma redução significativa na frequência de exacerbações da asma (estudo 1: taxa de frequência [RR] 0,50 [IC95% 0,37-0,67]; estudo 2: 0,41 [0,28-0,59], ambos p <0,0001) em comparação com aqueles que receberam placebo. Eventos adversos comuns no reslizumabe foram semelhantes ao placebo.

A dose preconizada de reslizumabe (Cinqair[®]) para ≥ 18 anos é de 3 mg/kg por infusão endovenosa lenta de 20–50 minutos, a cada quatro semanas. O reslizumabe destina-se apenas à perfusão intravenosa e não pode ser administrado por injeção em bolus ou IV. A infusão deve ser preparada por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica e administrada em um serviço de saúde por um profissional capaz de gerenciar possível anafilaxia.

Benralizumabe

Benralizumabe, outro anticorpo monoclonal humanizado (classe kappa de IgG1) antieosinófilo que atua diretamente contra a subunidade alfa do receptor da IL-5 e que depleta os eosinófilos via *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC); o processo pelo qual as células *natural killer* são ativadas para atingir os eosinófilos. Benralizumabe induz à depleção direta, rápida e quase completa de eosinófilos na medula óssea, no sangue e no tecido alvo. A afucosilação do benralizumabe mAb aumenta sua capacidade de se envolver com FcγRIIIa em células *natural killer*, causando agregação ao redor do eosinófilo e resultando em citotoxicidade mediada por células dirigidas por anticorpos e apoptose de eosinófilos, seguida de fagocitose por macrófagos.²⁴ Este mecanismo resulta em depleção quase completa de eosinófilos.

Os estudos – SIROCCO de 48 semanas, CALIMA de 56 semanas e ZONDA de 28 semanas – testaram o efeito do benralizumabe, na dose de 30 mg administrada a cada 4 semanas ou 8 semanas, combinado com corticoides inalatórios em alta dose associados a β2-agonistas de longa ação. No SIROCCO (n = 1.205), o benralizumabe reduziu a frequência de exacerbação na população com eosinófilos elevados em comparação com o placebo (RR, 0,55 a cada 4 semanas; RR, 0,49 a cada 8 semanas; p<0,0001 para ambas as comparações).²⁵ No CALIMA (n = 1.306), essas comparações também favoreceram o benralizumabe (RR, 0,64 a cada 4 semanas; RR, 0,72 a cada 8 semanas); ambas as comparações foram significativas (p = 0,0018 a cada 4 semanas; p = 0,0188 a cada 8 semanas).²⁶ No estudo ZONDA, o benralizumabe reduziu o uso oral de corticoide em 75%, em comparação ao placebo e em 25% ao basal.²⁷

Outro estudo, o BORA, indica que o benralizumabe quando administrado por dois anos, manteve as melhoras

nas medidas de eficácia obtidas nos estudos clínicos randomizados controlados anteriores (SIROCCO e CALIMA) em pacientes com asma severa e não controlada com fenótipo eosinofílico.²⁸

Os pacientes tratados com benralizumabe tinham mais de quatro vezes a probabilidade de reduzir a dose de corticoide oral do que aqueles em placebo. Em pacientes com asma grave e mal controlada, o benralizumabe, também reduziu as taxas globais de exacerbação em 70% e as visitas à emergência ou hospitalizações em 93%.^{26,29} O benralizumabe raramente causa reações de hipersensibilidade.

No estudo PONENTE envolvendo 598 pacientes dependentes de COs tratados com benralizumabe, foi observado que mais de 80% conseguiram interromper o seu uso ou conseguiram reduzir a dose para 5 mg ou menos.³⁰ Até o momento, o PONENTE destaca-se como o maior estudo poupador de CO desse gênero.

A dose preconizada de benralizumabe (Fasenra[®]) é de 30 mg por via subcutânea em seringa pré-cheia, a cada quatro semanas durante as três primeiras doses, como fase de indução (para reduzir a eosinofilia tecidual) após cada 8 semanas, para manutenção. Um teste de 4 meses deve ser dado para avaliar a resposta.³¹

Os efeitos colaterais não são comuns às três drogas e podem incluir cefaleia, prurido, congestão nasal, reações no local da injeção, mialgia, faringite, dor lombar, fadiga, náusea e elevação da enzima creatinoquinase (CK), ITU. Infecções por herpes-zóster são relatadas em pacientes em uso de mepolizumabe. Podem também causar reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e por isso estas drogas devem ser administradas em um ambiente onde os doentes possam ser observados durante um período de tempo após a aplicação por pessoal habilitado.

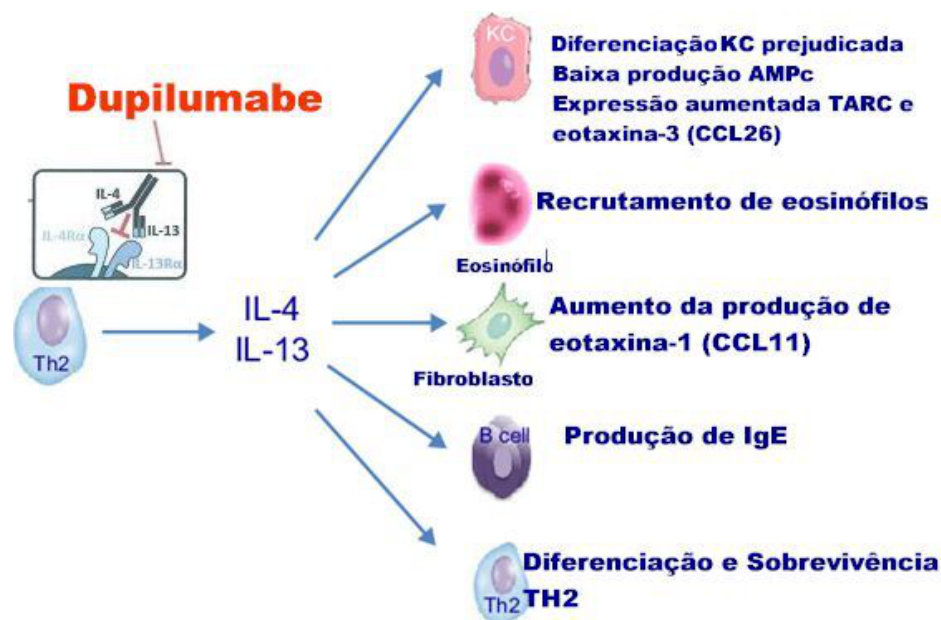
Precedentes que Prognosticam Boa Resposta ao anti-IL-5 ou anti-IL5R

- Elevada contagem de eosinófilos no sangue³²
- Alto número de exacerbações graves de asma no ano anterior³²
- Início da asma na idade adulta³³
- Uso regular de corticoide oral³⁴
- Polipose nasal³⁴
- Prova de função respiratória alterada ($VEF_1 < 65\%$ do teórico em uma avaliação)³⁵

Dupilumabe

O dupilumabe é um mAB humanizado (IgG4) contra o receptor de IL-4 atuando em uma subunidade alfa que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13³⁶ (**Figura 2**). Avaliações do dupilumabe com 200 mg por 2 semanas ou 4 semanas ou 300 mg por 2 ou 4 semanas comparados ao placebo evidenciaram melhora de cerca de 18% no VEF_1 para o grupo que recebeu o dupilumabe contra 6% do grupo placebo ($p < 0,001$). Dupilumabe é eficaz melhorando os sintomas e sua eficácia parece ser independente da contagem dos eosinófilos em pacientes com asma moderada a grave. Dupilumabe reduziu a taxa anualizada ajustada de exacerbações severas.³⁷ Rabe Klaus et al.³⁸ constataram em pacientes com asma grave dependente de corticoides, que o tratamento com dupilumabe reduziu o uso de corticoides por via oral, diminuindo a taxa de exacerbações graves com aumento do VEF_1 . Eosinofilia transitória foi observada em aproximadamente 1 em cada 7 pacientes.³⁸

Mario Castro et al.³⁹ no estudo Liberty Asthma Quest ($n = 1.902$) compararam o dupilumabe em uma população com intenção de tratar durante um período de intervenção de 52 semanas. A taxa anualizada ajustada de exacerbações graves de asma foi de 0,46 (IC de 95%, 0,39 a 0,53) entre os pacientes que receberam 200 mg de dupilumabe a cada 2 semanas *versus* 0,87 (IC de 95%, 0,72 a 1,05) entre aqueles do grupo placebo (taxa 47,7% menor com dupilumabe do que com placebo, $p < 0,001$). O benefício do dupilumabe em relação ao VEF_1 foi maior entre os pacientes com uma contagem de eosinófilos no sangue de ≥ 300 por mm^3 no início do estudo. A variação na 12ª semana foi de 0,43 l com a dose mais baixa de dupilumabe *versus* 0,21 l com placebo (diferença, 0,21 l; IC de 95%, 0,13 a 0,29) e 0,47 l com a dose mais alta de dupilumabe *versus* 0,22 l com o placebo (diferença, 0,24 l; IC 95%, 0,16 a 0,32; $P < 0,001$). Maiores benefícios foram observados em pacientes com níveis basais mais altos de eosinófilos e FeNO.



Em pacientes com asma dependente de CO, o dupilumabe restringiu significativamente o seu uso em cerca de 70%, sendo que quase metade dos pacientes foi capaz de descontinuar a droga. Em paralelo ocorreram reduções nas exacerbações em 60% e melhora na função pulmonar.⁴⁰

Teoricamente, o bloqueio de IL-4 / IL-13 também reduzirá a formação de IgE pois, IL-4 e IL-13 são citocinas-chave que promovem a produção de IgE; afetará a secreção de muco das vias aéreas decorrente da hiperplasia de células calciformes e as mudanças estruturais do remodelamento brônquico. O dupilumabe pode ser uma opção para pacientes com severa asma eosinofílica, especialmente aqueles com comorbidades concomitantes, tais como a rinosinusite crônica, dermatite atópica ou polipose nasal. Segundo recomendação da ERS/ATS, o anti-IL-4/13 também é indicado para indivíduos asmáticos graves dependentes de corticoides sistêmicos, independentemente do *status* eosinofílico.⁴¹ Entre as crianças com asma moderada a grave não controlada, aquelas que receberam dupilumabe complementar (add-on) tiveram menos exacerbações de asma e melhora na função respiratória e controle da asma do que aquelas que receberam placebo.⁴²

As doses recomendadas de Dupilumabe (Dupixent®) para adultos e adolescentes ≥ 12 anos com asma eosinofílica T2 são: em pacientes com asma grave e que estão fazendo uso de corticoide oral ou pacientes que possuem asma grave e dermatite atópica de moderada a grave simultaneamente, é recomendada uma dose inicial de 600 mg (duas seringas preenchidas de 300 mg), seguida de uma dose de 300 mg administrada a cada duas semanas sob a forma de injeção subcutânea.

Para todos os outros pacientes, é recomendada uma dose inicial de 400 mg (duas seringas preenchidas de 200 mg), seguida de uma dose de 200 mg administrada a cada duas semanas sob a forma de injeção subcutânea.

Efeitos adversos mais relatados: reação no local da injeção (infecção), dor orofaríngea e herpes oral, conjuntivite alérgica, prurido ocular, blefarite, cefaleia. Reações anafiláticas podem ocorrer.

OUTROS AGENTES

Tezepelumabe

É um anticorpo que tem como alvo a TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), uma citocina superexpressa nas vias aéreas de asmáticos graves, derivada do epitélio, que afeta diversos tipos de células imunes nas respostas inflamatórias Tipo 2. Em paciente com asma os níveis de TSLP estão correlacionados com a resistência das vias aéreas, gravidade da doença e resistência aos corticoides.^{43,44} Pacientes que receberam tezepelumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia a TSLP, apresentaram taxas mais baixas de exacerbações de asma do que aqueles que receberam placebo, independentemente da contagem basal de eosinófilos no sangue (estudo PATHWAY).⁴⁵ Menzies-Gow et al. em um ensaio clínico de fase 3 mais amplo (NAVIGATOR) em pacientes adultos e adolescentes com asma grave malcontrolada, durante 52 semanas duplo cego, randomizado, controlado, recebendo 210 mg de tezepelumabe, ou placebo por via SC a cada quatro semanas, obtiveram melhor performance na função pulmonar, na qualidade de vida e desfecho de menos exacerbações — redução da taxa anual em 56% — com taxa anual de 0,93 (IC de 95%, 0,80 a 1,07) e 2,10 (IC de 95%, de 1,84 a 2,39) com placebo (razão da taxa 0,44; IC 95%, 0,37 a 0,53; $p < 0,001$).⁴⁶

O tezepelumabe se constituiu no primeiro biológico a mostrar eficácia em uma população mais ampla de pacientes, embora modesta, com asma Tipo 2-baixa grave.⁴⁷ Corren et al. em análise agrupada *post hoc* dos estudos PATHWAY e NAVIGATOR demonstraram que o tezepelumabe reduz as exacerbações em adultos com asma grave não controlada, incluindo o subgrupo Tipo 2-baixa.⁴⁸

A posologia recomendada de tezepelumabe (Tezspire®) para adultos e crianças ≥ 12 anos é de 210 mg administrados por via subcutânea uma vez a cada 4 semanas. Reações de hipersensibilidade como *rash* cutâneo e conjuntivite alérgica podem ocorrer após a administração da droga ou mais tardiamente, bem como faringite, artralgias. As reações adversas descritas no local da injeção foram o eritema e o edema.

Outras opções terapêuticas emergentes estão em fase de desenvolvimento clínico e estão sendo avaliadas. Os que bloqueiam a via da IL-13 como lebriquizumabe e o traloquinumabe apresentaram resultados pouco consistentes, sem respostas significativas na função pulmonar (VEF₁) em pacientes com asma leve a moderada ou que denotem redução expressiva das exacerbações da asma.⁴⁶⁻⁵¹

PERSPECTIVAS FUTURAS

Dois anticorpos anti-IL-33 humanos encontram-se em fase de avaliação □ astegolimabe e itepequimabe.⁵²

O astegolimabe é um anticorpo monoclonal IgG₂ humano que inibe seletivamente o receptor de IL-33/ST2. O astegolimabe reduziu as exacerbações da asma em uma ampla população de pacientes, incluindo aqueles com baixo nível de eosinófilos, com asma grave e mal controlada. Astegolimabe foi seguro e bem tolerado.^{52,53}

O itepequimabe é um anticorpo monoclonal IgG₄ anti-IL-33 humano. Uma observação de fase 2 comparou a segurança e a eficácia de itepequimabe em um estudo randomizado com 296 pacientes em 12 semanas, que constou de (300 mg SC a cada duas semanas), dupilumabe (300 mg SC a cada duas semanas), itepequimabe + dupilumabe ou placebo em pacientes com asma moderada a grave.^{52,54} O desfecho primário foi um evento indicativo de perda do controle da asma, avaliado no grupo itepequimabe e no grupo combinado, em comparação com o grupo placebo. Um evento indicando perda do controle da asma ocorreu em 22% do grupo itepequimabe, 27% do grupo combinação, 19% do grupo dupilumabe, em comparação com 41% do grupo placebo. O bloqueio da IL-33 com itepequimabe apresentou poucos eventos adversos e possibilitou melhora na função respiratória em pacientes com asma moderada a grave.⁵⁴

A prostaglandina D2 (PGD2) é um mediador lipídico, liberado predominantemente por mastócitos, mas também por outras células como os linfócitos TH2, células ILC2 e as células dendríticas, que desempenham um papel significativo na fisiopatologia da asma. A PGD 2 exerce suas funções biológicas principalmente por meio de dois receptores acoplados à proteína G, o receptor 1 (DP1) e 2 (DP2) da PGD2.⁵¹ O DP2 também conhecido como CRTh2 (*chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells*) é expresso por células ILC2, linfócitos TH2, mastócitos e eosinófilos.⁵⁵ O Fevipiranto é um antagonista do receptor de prostaglandina D2 (CRTh2) administrado por via oral (150 mg uma vez ao dia ou 75 mg duas vezes ao dia) que alcançou resultados promissores em dois estudos de fase II. Em um estudo realizado em pacientes com asma eosinofílica de moderada a grave, na média, o percentual de eosinófilos no escarro diminuiu desde o início do ensaio até a semana 12 em 4,5 vezes no grupo de fevipiranto e em 1,3 vezes no grupo placebo ($p = 0,0014$). Fevipiranto evidenciou boa tolerabilidade.⁵⁶ Fevipiranto produziu uma melhora estatisticamente significativa no desfecho primário de mudança no VEF₁ pré-administração na semana 12 ($p = 0,0035$) com uma diferença média para o placebo de 0,112 L.⁵⁷ Embora nenhum dos estudos LUSTER-1 e LUSTER-2 tenha mostrado uma redução estatisticamente significativa nas exacerbações da asma após o ajuste para múltiplos testes, reduções consistentes e modestas nas taxas de exacerbações foram observadas em ambos os estudos somente com a dose de 450 mg de fevipiranto.⁵⁸ Portanto, o fevipiranto provavelmente não será uma opção futura de tratamento.⁴⁶

Tratamento com Biológicos — Duração

Normalmente é administrado por 3 a 6 meses antes de avaliar a resposta. Em pacientes em que há resposta deve se continuar indefinidamente. Levar em consideração: adesão, controle da asma através do número de exacerbações, qualidade de vida, problemas de segurança, facilidade para obtenção do medicamento, redução na dose do CO etc. Aguardam-se dados de ensaios clínicos para determinar se a dose de CI pode ser reduzida ou retirada com segurança em pacientes bem controlados com terapia biológica.

Habitualmente, o tratamento com um biológico é eficaz no controle de sintomas em pacientes asmáticos, entretanto, em alguns casos mais complexos, a combinação de várias drogas pode ser necessária para se obter uma regulação mais extensa do padrão inflamatório.⁵⁹⁻⁶²

De acordo com a literatura atual em humanos e em modelos de camundongos, especificamente no que concerne à terapêutica que visa a depleção quase completa de eosinófilos, esta não demonstrou disfunção homeostática ou imunológica nos principais mecanismos de defesa do hospedeiro – sem efeitos prejudiciais à saúde.⁶³

Pacientes Sem Resposta aos Biológicos

São várias as possibilidades para que o paciente não responda ao tratamento com um biológico: 1) erro na avaliação inicial do fenótipo; 2) consequências de comorbidades concomitantes; 3) incapacidade do biológico

em reverter integralmente o processo inflamatório das vias aéreas; 4) remodelamento irreversível das vias aéreas/obstrução fixa; 5) adesão inadequada ao tratamento e 6) desenvolvimento de anticorpos neutralizantes antidrogas (ADAs) **(Tabela 2)**.⁶⁴⁻⁶⁸

Tabela 2 – Resposta Parcial ou Ausente aos Biológicos

Resposta Parcial ou Ausente aos Biológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Não aderência ao tratamento • Comorbidades: rinosinusite, obesidade, DRGE • Remodelamento irreversível / obstrução fixa • Formação de anticorpos antidrogas (ADAs) • Diferenças individuais na farmacocinética

Anterior >>Omalizumabe

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

Próximo >> Termoplastia Brônquica

Referências

- 01.Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 Jan 1;205(1):17-35.
- 02.Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma.*JACI* 2015;135: 896–902.
- 03.Fahy JV . Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15: 57-65.
- 04.Frøssing L, Silberbrandt A, Von Bülow A, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of subtypes of type 2 inflammation in an unselected population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9: 1267-75.
- 05.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Disponível em: <https://www.ginasthma.org>
- 06.Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11:193–204.
- 07.Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:110–116,e7.
- 08.Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 :276–93.
- 09.Eger K, Amelink M, Hashimoto S, Hekking PP, Longo C, Bel EH. Overuse of Oral Corticosteroids, Underuse of Inhaled Corticosteroids, and Implications for Biologic Therapy in Asthma. *Respiration* 2022;101(2):116-121.
- 10.Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 45:396–407.
- 11.Murphy AC, Proeschal A, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord I, Bradding P, et al. The relationship between clinical outcomes and medication adherence in difficult-to-control asthma. *Thorax* 2012; 67:751–3.
- 12.Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:817–22.
- 13.Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res.* 2019; Oct 30;5(4):00092-2019.

14. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. GINA, 2021 (ginasthma.org)

15. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376: 2448-2458.

16. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, Bonniaud P, Leroyer C, Mahay G, Girodet PO, Raheison C, Fry S, Le Bourdellès G, Proust A, Rosencher L, Garcia G, Bourdin A, Chenivesse C, Didier A, Couffignal C, Taillé C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020;50: 789-798.

17. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-984.

18. Busse WW, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6):1237-1244 e2.

19. Kolbeck R, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6):1344-1353 e2.

20. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016;71:1335-1344.

21. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376:1921-1932.

22. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:1141-1153.

23. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, Bateman E, Brusselle GG, Bardin P, 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;3:355-366.

24. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *BioMed Res Int* 2018;2018:4839230.

25. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, 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. *Lancet* 2016;388:2115-2127.

26. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, 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. *Lancet* 2016;388:2128-41.

27. Phase III ZONDA trial for benralizumab shows ability to reduce oral steroid use in severe asthma patients. Disponível na internet via WWW. Arquivo capturado em 14/07/2017. URL: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/phase-iii-zonda-trial-for-benralizumab-shows-ability-to-reduce-oral-steroid-use-in-severe-asthma-patients-22052017.html>.

28. Busse WW, Bleeker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of beralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2018 Nov8.pii:S2213-2600(18)30406-5.

29. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.

30. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, Harrison T, Jackson DJ, Price D, Lugogo N, Kreindler J, Burden A, de Giorgio-Miller A, Padilla K, Martin UJ, Garcia Gil E. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022; 10:47-58.

31. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:433-445.

32. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, Kwon N, Quirce S. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med* 2019;159: 105806.

- 33.Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017; 43:39-45.
- 34.FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6:51-64.
- 35.Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52:1800936.
- 36.Vatrlla A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014;7:123-130.
- 37.Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
- 38.Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378: 2475-2485.
- 39.Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martinova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 28;378: 2486-2496.
- 40.Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N.Engl J Med* 2018 ;378: 2475 – 2485 .
- 41.Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: 1900588 [https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019].
- 42.Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, Jain N, Sher LD, Mao X, Liu D, Zhang Y, Khan AH, Kapoor U, Khokhar FA, Rowe PJ, Deniz Y, Ruddy M, Laws E, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Amin N, Mannent LP, Lederer DJ, Hardin M; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021; 385:2230-2240.
- 43.Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:777-792.
- 44.Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:257.
- 45.Corren J, Parnes J, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377:936-946.
- 46.Menzies-Gow A, Corren, J, Bourdin, A, Chupp G, Israel E, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021; 384:1800-1809.
- 47.Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022; 386:157-171.
- 48.Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208:13-24.
- 49.Hanania NA, Korenblat P, Chapman K, Bateman E, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA and LAVOLTA II): replicable, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet* 2016;4:781-796.
- 50.Korenblat P, Kerwin E, Leshcherno I, Yen K, Holweg, Anzures-Cabrera J, Martin C, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Resour Med* 2018;134:143-149.
- 51.Panettieri RA Jr, Sjobring U, Peterffy AM, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:511-25.
- 52.Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, Paoletti G, Virchow JC, Heffler E, Canonica WG. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy* 2022; 77:3538-3552.
- 53.Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, Theess W, Yang X, Staton TL, Choy DF,

Fong A, Dash A, Dolton M, Pappu R, Brightling CE. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148:790-798.

54. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, Maspero JF, Abdulai RM, Hu CC, Martincova R, Jessel A, Nivens MC, Amin N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Goulaouic H. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021 28; 385:1656-1668.

55. Domingo C, Palomares O, Sandham DA, et al. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma: a key player in airway inflammation. *Respir Res* 2018;19:189.

56. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:699-707.

57. Bateman ED, Guerrerros AG, Brockhaus F, et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017;50:1700670. doi:10.1183/13993003.00670-2017.

58. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, Maitra S, Lawrence D, Brockhaus F, Lehmann T, Brindicci C, Knorr B, Bleecker ER. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2021; 9:43-56.

59. Ortega G, Tongchinsub P, Carr T. Combination biologic therapy for severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123:309-311.

60. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1137-1139.

61. Dedaj R, Unsel L. Case study: A Combination of Mepolizumab and Omaluzimab injections for severe asthma. *J Asthma* 2019; 56:473-474.

62. Domingo C, Pomares X, Morón A, Sogo A. Dual Monoclonal Antibody Therapy for a Severe Asthma Patient. *Front Pharmacol* 2020; 11:587621.

63. Jackson DJ, Pavord ID. Living without eosinophils: evidence from mouse and man. *Eur Respir J* 2023; 61:2201217.

64. Mattucci A, Micheletto C, Vultaggio A. Severe asthma and biologics: Managing complex patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 33:168-178

65. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:164-72.

65. De Groot AS, Scott DW. Immunogenicity of protein therapeutics. *Trends Immunol* 2007; 28:482-90.

67. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9:325-38.

68. Ortega H, Meyer E, Brusselle G, Asano K, Price R, Prazma C, et al. Immunogenicity of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Experience from the Clinical Development Program. *Eur Resp J* 2018; 52:OA1650.

[Anterior << Omalizumabe](#)

[Informações Médicas Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Termoplastia Brônquica](#)