



TRATAMENTOS INOVADORES PARA A ASMA GRAVE: O PAPEL DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS

Treatments for severe asthma: the role of monoclonal antibodies

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 3 | Ano 2024

Luiz Cláudio Kehdi Guimarães¹; Hudson Rosa da Silva Leão Filho¹; Maria Eduarda Caetano Luz²;
Gabriel Boeira da Silva Vieira³; Mariana Magnani⁴; Julia Azevedo Milagre⁴; Julia Santos Mazine Viviani⁴;
Hassan Barradas Calito Barbosa⁴; João Victor Sales Alvarenga⁴; Ana Henriques de Souza⁵

RESUMO

A asma grave é uma condição crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, resultando em altas taxas de morbidade e mortalidade. Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia de tratamentos imunológicos, focando particularmente nos anticorpos monoclonais. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, abrangendo estudos clínicos sobre medicamentos como omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e dupilumabe, além do emergente tezepelumabe. Os resultados mostraram que todos os medicamentos analisados reduziram significativamente as exacerbações e melhoraram a função pulmonar, oferecendo abordagens mais personalizadas para o tratamento da asma grave. O tezepelumabe, em particular, demonstrou eficácia na inibição da linfopoetina tímica estromal (TSLP), sendo promissor para pacientes com inflamação tipo 2 independente de eosinofilia. A discussão destaca a importância da individualização no tratamento, considerando as diferentes características fenotípicas dos pacientes asmáticos. Concluímos que as terapias biológicas, especialmente o tezepelumabe, representam um avanço significativo na abordagem da asma grave, proporcionando novas opções para uma população com necessidades complexas. Apesar das promissoras perspectivas, é essencial garantir o acesso a esses tratamentos e o monitoramento contínuo dos resultados clínicos, visando não apenas a redução dos sintomas, mas também a melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Asma grave, Manejo da asma, Terapias biológicas, Omalizumabe, Asma eosinofílica, Tezepelumabe.

ABSTRACT

Severe asthma is a chronic condition that affects millions of people worldwide, resulting in high morbidity and mortality rates. This study aims to evaluate the effectiveness of immunological treatments, focusing particularly on monoclonal antibodies. A narrative literature review was conducted, encompassing clinical studies on medications such as omalizumab, mepolizumab, benralizumab, and dupilumab, as well as the emerging tezepelumab. The results showed that all the analyzed medications significantly reduced exacerbations and improved lung function, offering more personalized approaches to the treatment of severe asthma. Tezepelumab, in particular, demonstrated efficacy in inhibiting thymic stromal lymphopoietin (TSLP), proving promising for patients with type 2 inflammation independent of eosinophilia. The discussion highlights the importance of individualization in treatment, considering the different phenotypic characteristics of asthmatic patients. We conclude that biological therapies, especially tezepelumab, represent a significant advancement in the approach to severe asthma, providing new options for a population with complex needs. Despite the promising prospects, it is essential to ensure access to these treatments and continuous monitoring of clinical outcomes, aiming not only for symptom reduction but also for improving patients' quality of life.

Keywords: Severe asthma, Asthma management, Biological therapies, Omalizumab, Eosinophilic asthma, Tezepelumab.

1. Faculdade ZARNS de Itumbiara
2. Centro Universitário de Goiutuba – UNICERRADO
3. Universidade de Gurupi - UNIRG (campus Paraíso)
4. Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto
5. Universidade Fundação Oswaldo Aranha – UNIFOA (campus Volta Redonda)

Autor de correspondência

Hudson Rosa da Silva Leão Filho

hudson.filho@aluno.faculdadezarns.com.br

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença respiratória crônica caracterizada pela inflamação das vias aéreas, levando a episódios de dispneia, tosse e sibilos⁽¹⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2020), cerca de 300 milhões de pessoas são afetadas pela asma, e esse número continua a crescer, especialmente em populações urbanas⁽²⁾.

A asma pode ser classificada em leve, moderada e grave. A asma grave, particularmente, é desafiadora devido ao seu controle inadequado, alta taxa de hospitalizações e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes^(1,3).

A asma grave, definida como aquela que requer terapia diária com corticosteroides em altas doses ou a utilização de medicamentos adicionais para controle dos sintomas, representa uma parte significativa da carga da doença. Os pacientes com asma grave enfrentam exacerbações frequentes, como maior frequência de internações e visitas a unidades de emergência, resultando em ausências no trabalho ou na escola, além de um aumento nos custos com cuidados de saúde⁽⁴⁾.

A patogênese da asma envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, levando a uma resposta inflamatória exacerbada nas vias aéreas, onde mediadores como eosinófilos, mastócitos e linfócitos desempenham papéis cruciais^(5,6).

Apesar dos avanços nas terapias convencionais, como corticosteroides e broncodilatadores, muitos pacientes ainda não

alcançam um controle adequado, o que evidencia a necessidade de novas abordagens terapêuticas⁽⁵⁾. As limitações dos tratamentos tradicionais incluem efeitos colaterais significativos e a possibilidade de resistência ao tratamento, levando a uma qualidade de vida comprometida para os pacientes⁽⁷⁾.

Nos últimos anos, os tratamentos imunológicos têm se destacado como uma alternativa promissora para o manejo da asma grave. Em particular, os anticorpos monoclonais, que são biológicos direcionados a alvos específicos na via inflamatória da asma, têm mostrado um impacto significativo na redução da inflamação e controle dos sintomas. Anticorpos como o omalizumabe, que atua contra a imunoglobulina E (IgE), e os mais recentes, como o mepolizumabe e benralizumabe, que visam a interleucina-5 (IL-5) e seu receptor, têm se mostrado eficazes em pacientes com asma eosinofílica grave, um subgrupo da doença que é resistente ao tratamento convencional^(8,9).

Estudos demonstraram que tratamentos imunológicos podem reduzir significativamente as exacerbações asmáticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, esses tratamentos têm permitido a redução das doses de corticosteroides orais, que são frequentemente necessários em pacientes com asma grave. Ensaios clínicos como o DREAM e o MENSA mostram que essas terapias biológicas não só diminuem a frequência das exacerbações, mas também resultam em melhorias nos sintomas e na função pulmonar⁽¹⁰⁾.

Diante da crescente incidência da asma grave e da necessidade urgente de opções de tratamento mais eficazes e seguras, esta revisão narrativa tem como objetivo explorar os avanços recentes nos tratamentos imunológicos, particularmente os anticorpos monoclonais, discutindo suas indicações, eficácia, segurança e implicações clínicas para o manejo da asma grave. Através desta análise, espera-se contribuir para a compreensão do papel dos novos tratamentos imunológicos na melhoria da qualidade de vida dos pacientes asmáticos e na redução da carga da doença.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre novos tratamentos imunológicos para a asma grave. A revisão foca em terapias recentes, incluindo anticorpos monoclonais.

Foram incluídos artigos de pesquisa, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados nos últimos 10 anos (de 2014 a 2024) que abordem:

- Tratamentos imunológicos para asma grave.
- Mecanismos de ação de medicamentos imunobiológicos.
- Eficácia e segurança das intervenções imunológicas.
- Impacto na qualidade de vida e na frequência de exacerbações asmáticas.

Foram excluídos estudos que:

- Não apresentem dados originais (como revisões sem metanálise).

- Se concentrem exclusivamente em tratamentos não imunológicos.

- Não estejam disponíveis em inglês ou português.

A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo: PubMed, Scopus, Cochrane Library e Web of Science.

Foram utilizados os seguintes termos de busca e combinações deles: “severe asthma”, “immunological treatments”, “monoclonal antibodies”, “biological therapy”, “asthma management”.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas:

- Análise dos títulos e resumos para identificar artigos que atendam aos critérios de inclusão.

- Leitura integral dos artigos selecionados na triagem inicial para confirmar a adequação aos critérios de inclusão.

Os dados coletados foram organizados de forma temática, destacando os principais tipos de tratamentos imunológicos abordados, resultados de eficácia e segurança e considerações sobre o impacto na qualidade de vida dos pacientes.

A revisão reconhece as limitações inerentes à literatura, incluindo a heterogeneidade dos estudos e a possibilidade de viés de publicação.

RESULTADOS

O quadro 1 demonstra os estudos considerados mais relevantes de acordo com a pesquisa:

EM ANEXO

Os principais tratamentos verificados e suas características estão descritos no quadro 2:

EM ANEXO

DISCUSSÃO

A análise dos tratamentos biológicos para a asma grave, presente nos artigos selecionados, revela avanços importantes no manejo dessa condição, com enfoque em terapias que atuam em mecanismos específicos da inflamação do tipo 2, mediada principalmente pelas interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Esses tratamentos foram desenvolvidos para oferecer alívio a pacientes que não respondem de forma eficaz às terapias convencionais, como os corticosteroides orais, que frequentemente apresentam efeitos adversos no longo prazo.

Holguin et al.⁽¹¹⁾ destacam a importância do bloqueio das vias mediadas por IL-4, IL-5 e IL-13 na asma tipo 2 grave, ressaltando o uso de medicamentos como dupilumabe, omalizumabe e mepolizumabe. Os autores demonstram que essas terapias não apenas reduzem exacerbações, mas também melhoram a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes. O dupilumabe, em especial, se destaca por bloquear IL-4 e IL-13, sendo uma opção eficaz para pacientes dependentes de corticosteroides, conforme evidenciado por Rabe et al.⁽¹²⁾, que relataram redução no uso de corticosteroides e melhorias nos sintomas e na função pulmonar.

Para a asma alérgica, omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, é abordado por Chipps et al.⁽¹³⁾, que evidenciam sua eficácia na redução de exacerbações e controle dos sintomas em pacientes com altos níveis de IgE. Essa terapia se mostra eficaz para pacientes com asma alérgica moderada a grave, sendo uma alternativa viável para casos refratários aos tratamentos convencionais.

Estudos de Castro et al.⁽¹⁴⁾ e Bel et al.⁽¹⁵⁾ reforçam a importância da inibição da IL-5 na asma eosinofílica grave, destacando os medicamentos benralizumabe e mepolizumabe, respectivamente. Castro et al. observam a eficácia do benralizumabe para pacientes com asma não controlada e altos níveis de eosinófilos, enquanto Bel et al. documenta que o mepolizumabe reduz exacerbações de forma consistente e proporciona um controle duradouro dos sintomas.

Agache et al.⁽¹⁶⁾ apresentam uma visão abrangente sobre os tratamentos biológicos, discutindo como diferentes terapias podem ser personalizadas de acordo com o fenótipo do paciente, otimizando os desfechos clínicos. A personalização é essencial, pois nem todos os pacientes respondem igualmente às terapias, e o perfil inflamatório individual deve orientar a escolha do medicamento.

O artigo de Pelaia et al.⁽¹⁷⁾ revisa as recomendações para terapias direcionadas a diferentes fenótipos, como omalizumabe para asma alérgica e dupilumabe para asma tipo 2, corroborando a eficácia dos tratamentos personalizados. Estudos adicionais

recomendam mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe para pacientes com eosinofilia elevada, confirmando a segurança e eficácia dos tratamentos biológicos a longo prazo^(18,19).

Por outro lado, tezepelumabe é uma terapia biológica promissora para uma ampla gama de pacientes com asma grave, incluindo aqueles com e sem eosinofilia. Ao inibir a linfopoetina tímica estromal (TSLP), uma citocina-chave na inflamação asmática, tezepelumabe é eficaz em pacientes com inflamação tipo 2 independentes de eosinofilia^(20,21). Estudos indicam que ele reduz exacerbações e melhora a função pulmonar tanto em pacientes com altos níveis de eosinófilos quanto em pacientes sem eosinofilia, expandindo as opções de tratamento para casos de asma grave não eosinofílica⁽¹⁷⁾.

A terapia gênica para a asma grave surge como uma abordagem inovadora, com o objetivo de modificar ou silenciar genes específicos envolvidos na inflamação crônica, oferecendo uma alternativa de controle a longo prazo para pacientes não responsivos aos tratamentos convencionais. Modificações em genes associados à produção de citocinas têm mostrado resultados promissores na redução da inflamação crônica, sugerindo que essa terapia pode proporcionar um controle mais duradouro do que os biológicos convencionais^(11,16). No entanto, ainda são necessárias avaliações rigorosas sobre a segurança, devido ao potencial de efeitos adversos permanentes.

Entretanto, a implementação dessas terapias ainda enfrenta barreiras significativas. O alto custo dos medicamentos e a acessibilidade

limitada, especialmente em países com sistemas de saúde pública restritos, são desafios persistentes. Além disso, embora os resultados iniciais sejam promissores, a segurança a longo prazo dessas terapias ainda precisa ser mais bem estabelecida, particularmente em relação a efeitos colaterais raros ou ao impacto em pacientes com comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes⁽⁹⁾.

Outro ponto importante é que, embora as terapias imunobiológicas ofereçam um controle substancial dos sintomas, elas não representam uma cura para a asma. O tratamento da asma grave deve continuar a envolver uma abordagem multimodal, que inclua não apenas medicamentos, mas também estratégias de controle ambiental, educação do paciente e adesão terapêutica. A combinação de imunobiológicos com tratamentos convencionais, como corticosteroides inalados, continua sendo uma estratégia importante para o controle completo da doença⁽⁹⁾.

Esses achados ressaltam a importância das terapias biológicas no manejo da asma grave, fornecendo opções que visam reduzir exacerbações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com diferentes perfis inflamatórios. A escolha do tratamento depende do fenótipo e do perfil inflamatório da asma, permitindo uma abordagem mais eficaz e direcionada.

CONCLUSÃO

Os avanços nos tratamentos imunológicos, particularmente com o uso de

anticorpos monoclonais, têm proporcionado novas perspectivas no manejo da asma grave, oferecendo alternativas eficazes para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Terapias direcionadas às vias inflamatórias específicas, como aquelas mediadas pelas interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, têm mostrado benefícios significativos na redução de exacerbações, melhora da função pulmonar e, sobretudo, na qualidade de vida dos pacientes. O sucesso dessas abordagens, especialmente em pacientes com asma eosinofílica grave, reforça a importância de um tratamento personalizado, que considere as características individuais de cada paciente e seus perfis inflamatórios. No entanto, embora os tratamentos imunobiológicos ofereçam um alívio substancial, é necessário continuar a investigação sobre sua eficácia a longo prazo, segurança e acessibilidade. A adoção ampla desses tratamentos pode representar um marco na gestão da asma grave, resultando não apenas na melhoria dos desfechos clínicos, mas também na diminuição da carga da doença e no impacto significativo na vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1.1. Global Initiative for Asthma (Gina). Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://ginasthma.org/>
2. World Health Organization. Asthma [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Allergy & Asthma Network. How severe is my asthma? [Internet]. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://allergyasthmanetwork.org/news/how-severe-is-my-asthma/>
4. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, Bucknall C, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2016;71(4):339-46.
5. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764.
6. Hussain M, Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells*. 2024;13(5):384.
7. Thomson NC, Chaudhuri R, Spears M. Emerging therapies for severe asthma. *BMC Med*. 2011;9:1-7.
8. Pelaia C, Paoletti G, Vatrella A, et al. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312.
9. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Res Pract*. 2021;7(1):12.
10. Liaquat A, Zafar M, Qureshi MA, et al. Evidence-based approach of biologic therapy in bronchial asthma. *J Clin Med*. 2023;12(13):4321.
11. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Type 2 Inflammation in Severe Asthma: Targeting Interleukin-4, -5, and -13 Pathways. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):587-595.
12. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero J, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Oral Corticosteroid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485.
13. Chipps BE, Corren J, Lanier BQ, Buhl R, McElhattan J, FitzGerald JM. Omalizumab and its Mechanisms in Asthma Management. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(Suppl 1):S16-21.
14. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Benralizumab in Severe Uncontrolled Asthma. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):545-556.
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Mepolizumab's Role in Reducing Asthma Exacerbations. *Lancet*. 2014;383(9928):171-179.
16. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. Biologic Therapies for Severe Asthma Management. *Allergy*. 2020;75(4):702-722.
17. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular targets for biological therapies of severe asthma. *Front Immunol*. 2020 Nov 30;11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312. PMID: 33329598; PMCID: PMC7734054.
18. Assaf SM, Hanania NA. Biological treatments for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):379-386. doi:10.1097/ACI.0000000000000549.
19. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Brightling CE, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mepolizumab for Severe Eosinophilic Asthma. *Respir Med*. 2019;151:1-9. doi:10.1016/j.rmed.2019.03.015.
20. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Relatório Técnico 29 COSAUDE RP UAT 119: Tezepelumabe [Internet]. Brasília: ANS; [data de publicação desconhecida] [citado em 2024 out 27]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp129/RT_29_COSAUDE_RP_UAT_119_Tezepelumabe.pdf
21. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Relatório final [Internet]. Brasília: ANS; 2024. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/cp132/2024.06.26_Relatrio_final_site_2.xlsx.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

Quadro 1: Trabalhos mais relevantes

Autor	Título	Desfechos Principais	Base de Dados
Holguin et al.	Type 2 Inflammation in Severe Asthma: Targeting Interleukin-4, -5, and -13 Pathways	Avaliação da eficácia de terapias biológicas no controle de inflamação de tipo 2 na asma grave.	PubMed
Rabe et al.	Efficacy and Safety of Dupilumab in Oral Corticosteroid-Dependent Severe Asthma	Dupilumabe demonstrou reduzir o uso de corticosteroides orais e melhorar o controle da asma.	PubMed, Cochrane
Chipps et al.	Omalizumab and its Mechanisms in Asthma Management	Omalizumabe mostrou-se eficaz em reduzir exacerbações e melhorar a qualidade de vida em asma alérgica grave.	Scopus
Castro et al.	Benralizumab in Severe Uncontrolled Asthma	Benralizumabe reduziu exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave, não controlada com tratamentos convencionais.	Web of Science
Bel et al.	Mepolizumab's Role in Reducing Asthma Exacerbations	Mepolizumabe eficaz em reduzir exacerbações e uso de corticosteroides, especialmente em fenótipo eosinofílico.	PubMed
Agache et al.	Biologic Therapies for Severe Asthma Management	Revisão dos principais imunobiológicos, com foco na eficácia e segurança no manejo da asma grave.	Cochrane Library
Frontiers (2024)	Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma	Discute os alvos moleculares e futuros imunobiológicos em desenvolvimento para tratamento personalizado da asma.	PubMed

Fonte: os autores

Quadro 2: Principais tipos de tratamentos inovadores

Tipo de Tratamento	Mecanismo de Ação	Eficácia	Segurança	Impacto na Qualidade de Vida e Exacerbações
Anticorpos Monoclonais: Omalizumabe	Bloqueia a IgE, reduzindo a resposta inflamatória alérgica	Redução significativa nas exacerbações e melhora da função pulmonar	Geralmente seguro, efeitos adversos leves a moderados (ex: cefaleia)	Melhor qualidade de vida e menos sintomas relacionados à asma
Mepolizumabe	Inibe a IL-5, diminuindo eosinófilos no sangue	Redução das exacerbações em pacientes com asma eosinofílica grave	Bem tolerado; possíveis reações no local da injeção	Reduz hospitalizações e melhora a função pulmonar
Benralizumabe	Liga-se ao receptor de IL-5, reduzindo eosinófilos	Eficaz na redução das crises e na melhora dos sintomas	Perfil de segurança favorável, com reações leves a moderadas	Redução significativa de hospitalizações e emergências
Dupilumabe	Bloqueia IL-4 e IL-13, reduzindo inflamação mediada por células T	Diminui exacerbações e melhora a função pulmonar em asma grave	Efeitos adversos incluem reações no local da injeção e conjuntivite	Melhora a qualidade de vida e reduz a necessidade de corticosteroides orais
Tezepelumabe	Bloqueia a TSLP, inibindo a inflamação asmática	Demonstrou redução em exacerbações, inclusive em pacientes sem eosinofilia	Seguro, com perfil de efeitos adversos leves (ex: dor de cabeça)	Menor frequência de exacerbações e maior controle de sintomas
Abordagens Inovadoras (ex: Terapia Gênica)	Modificação genética para reduzir inflamação asmática	Resultados preliminares promissores, mais estudos são necessários	Segurança ainda em avaliação	Potencial para controle a longo prazo, ainda em fase experimental

Fonte: os autores