



ARTIGO ORIGINAL

**NOVAS ESTRATÉGIAS NO MANEJO DA ASMA MODERADA E GRAVE
REFRATÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA****NEW STRATEGIES IN THE MANAGEMENT OF REFRACTORY MODERATE
AND SEVERE ASTHMA: A SYSTEMATIC REVIEW**

Thales Pavão Cardoso ¹
Yohana Monise dos Santos Rodrigue ²
Vinícius Otávio Knaack ¹
Juan Lorenzo Soccac Souza ¹
Raquel Simão Dias ³
Giovanna Batista Messas ⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar os benefícios e a segurança de novas estratégias terapêuticas, especialmente terapias biológicas, no manejo da asma grave refratária em adultos. **Métodos:** Revisão sistemática de 16 artigos selecionados a partir de 1303 estudos, utilizando termos MeSH relacionados à asma refratária e terapias biológicas. Foram incluídos estudos que abordam o controle da asma, função pulmonar e qualidade de vida. **Resultados:** Terapias como benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe e tezepelumab demonstraram eficácia significativa na redução de exacerbações, melhora da qualidade de vida e redução no uso de corticosteroides, com segurança comprovada. **Discussão:** As terapias biológicas mostraram potencial para controlar a asma grave, reduzindo a inflamação e exacerbando menos a doença. No entanto, algumas delas, como o risankizumabe, não se mostraram eficazes, o que evidencia a necessidade de mais estudos. **Conclusão:** As terapias biológicas são alternativas promissoras no tratamento da asma grave refratária, oferecendo melhores resultados no controle da doença e na qualidade de vida dos pacientes que não respondem ao tratamento convencional.

Descritores: Asma grave; Asma refratária; Terapias biológicas; Controle da asma; Exacerbações da asma.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the benefits and safety of new therapeutic strategies, especially biological therapies, in the management of severe refractory asthma in adults. **Methods:** Systematic review of 16 articles selected from 1303 studies, using MeSH terms related to refractory asthma and biological therapies. Studies that address asthma control, lung function and quality of life were included. **Results:** Therapies such as benralizumab, dupilumab, mepolizumab and tezepelumab demonstrated significant efficacy in reducing exacerbations, improving quality of life and reducing the use of corticosteroids, with proven safety. **Discussion:** Biological therapies have shown potential to control severe asthma, reducing inflammation and less exacerbating the disease. However, some of them, such as risankizumab,

¹ Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

² Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, BA, Brasil

³ Universidade Feevale, RS, Brasil

⁴ Universidad Central Del Paraguay, Paraguay



were not effective, which highlights the need for further studies. Conclusion: Biological therapies are promising alternatives in the treatment of severe refractory asthma, offering better results in disease control and quality of life for patients who do not respond to conventional treatment.

Keywords: Severe asthma; Refractory asthma; Biological therapies; Asthma control; Asthma exacerbations.

INTRODUÇÃO

A asma é uma enfermidade crônica das vias aéreas inferiores, de prevalência global, sendo mais comum em regiões e populações de países desenvolvidos e áreas urbanas. Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas sofram de asma, o que a torna uma das principais causas de morbidade e mortalidade respiratória. Essa doença pode se manifestar em qualquer fase da vida, embora seja mais comum na infância. Nos últimos anos, a prevalência da asma infantil tem aumentado, assim como a incidência em adultos. Além disso, fatores genéticos, ambientais e comportamentais exercem grande influência na predisposição e no desenvolvimento da doença. Entre os fatores ambientais, a exposição a alérgenos, poluição do ar, fumaça de tabaco e infecções respiratórias durante a infância são conhecidos por contribuir para o risco de desenvolvimento da asma (1).

A asma grave tem sido objeto de importantes investigações no campo das doenças respiratórias, apresentando características marcantes como sintomas persistentes e exacerbações frequentes, mesmo sob tratamento intensivo com medicamentos convencionais. O manejo ideal da asma grave baseia-se em abordagens personalizadas e no uso de terapias mais avançadas. Nos últimos anos, o progresso no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, especialmente as terapias biológicas, proporcionou novas expectativas para um controle mais eficaz da asma grave. Essas terapias têm como alvo específico a inflamação asmática e demonstram alto potencial para melhorar o controle da doença, reduzir exacerbações e diminuir a necessidade de corticosteroides orais, frequentemente associados a efeitos adversos significativos (1).

Com base nessas considerações, esta pesquisa tem como objetivo avaliar sistematicamente os efeitos de novas estratégias de manejo da asma grave refratária em adultos com mais de 18 anos. A análise inclui estudos recentes que investigam a eficácia e segurança de diversas terapias biológicas e outros tratamentos inovadores. Foram selecionados 76 artigos da base de dados PUBMED, dos quais 16 foram incluídos após avaliação criteriosa. A revisão abrange as principais evidências sobre as novas opções terapêuticas, incluindo benralizumabe, mepolizumabe, dupilumabe, reslizumabe e outros agentes. O estudo fornece uma visão detalhada das melhorias no controle da asma, nas taxas de exacerbação e no impacto na qualidade de vida dos pacientes.



OBJETIVOS

Com base na literatura, o objetivo desta análise foi avaliar sistematicamente os efeitos (benefícios ou prejuízos) das novas estratégias do manejo da asma grave refratária, em adultos maiores de 18 anos.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura com estudos publicados nos últimos 5 anos. Para isso, foram selecionadas publicações científicas relacionadas às novas terapêuticas no manejo de casos de asma moderada a grave em pacientes adultos. As buscas foram realizadas no banco de dados National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (NCBI/PubMed®). Além disso, foram realizadas restrições quanto ao idioma, sendo selecionados artigos somente em inglês e em português.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados estudos que envolviam indivíduos acima de 18 anos com diagnóstico de asma moderada ou grave refratária ao tratamento convencional, que fossem estudos clínicos randomizados, estudos de coorte ou meta-análises que abordassem novas intervenções terapêuticas, além de terem desfechos relacionados ao controle da asma, função pulmonar, qualidade de vida e redução de exacerbações. Além disso, foram excluídos publicações que envolvessem população pediátrica, pacientes com outras doenças pulmonares e respiratórias crônicas, estudos que não abordassem especificamente asma refratária, artigos que não abordaram novas terapêuticas e focavam em tratamentos convencionais e publicações com baixo nível de evidência.

Processo de seleção

Para selecionar os artigos das bases de dados das publicações, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: ("asthma refractory" OR "severe asthma" OR "difficult-to-control asthma") AND ("biological therapy" OR "biologic agents" OR "monoclonal antibodies" OR "targeted therapy" OR "new strategies"). A partir dos descritores verificados no DeCS/MeSH (Medical Subject Headings) foram localizados 1303 artigos, que, após a aplicação dos filtros, restaram 76 artigos, dos quais, após a leitura do resumo e do título, foram selecionados 18 para leitura na íntegra. Destes últimos, após a análise com base nos critérios de inclusão e exclusão, restaram 16 para realizar a presente revisão.



RESULTADOS

Foram selecionados 76 artigos a partir da busca na base de dados PUBMED. Desses, 18 foram incluídos para leitura na íntegra e, após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão dos mesmos, 16 permaneceram nessa revisão. Os estudos revisados fornecem uma visão detalhada da eficácia e segurança de várias novas estratégias para o tratamento da asma moderada e grave refratária. Os estudos recentes sobre terapias biológicas para asma grave têm mostrado resultados promissores. Corren et al. relataram que o tezepelumab reduziu significativamente a taxa de exacerbações de asma, independentemente dos níveis de biomarcadores inflamatórios do tipo 2 (T2), além de diminuir a inflamação das vias aéreas. Diver et al. complementaram esses achados, observando que o tezepelumab reduziu o número de eosinófilos submucosos e a hiperresponsividade das vias aéreas, sugerindo uma atuação além da simples redução da inflamação.

Wechsler et al. investigaram o itepekimab e o dupilumab, que demonstraram melhora significativa na função pulmonar (VEF1) e na perda de controle da asma em comparação com o placebo. Em outro estudo, Kelsen et al. avaliaram o astegolimabe e encontraram uma redução das exacerbações, principalmente em pacientes com níveis baixos de eosinófilos, mas sem efeitos significativos na função pulmonar.

Jackson et al. estudaram a redução de corticosteroides com o uso de benralizumabe, onde 92% dos pacientes conseguiram reduzir sua dose e 87% mantiveram o controle da asma sem exacerbações, embora alguns tenham apresentado leve diminuição na função pulmonar. Outro estudo de Wechsler et al. com tezepelumab mostrou que ele foi eficaz na redução da broncoconstrição precoce e tardia, além de melhorar a qualidade de vida de pacientes com asma grave.

McIntosh et al. descobriram que o benralizumabe reduziu significativamente os eosinófilos sanguíneos e melhorou o controle da asma em curto prazo, o que contribuiu para a defesa do estudo de Jackson et al.. No entanto, Brightling et al. constataram que o risanquizumabe, outro agente biológico, não foi eficaz na asma grave, apresentando piora nos desfechos comparado ao placebo.

Sleich et al. mostraram que o mepolizumabe foi altamente eficaz, com uma redução de 85% nas exacerbações em seis meses, além de melhora no controle da asma e na qualidade de vida, efeitos mantidos após 30 meses de tratamento. Pertzov et al. confirmaram os benefícios



do mepolizumabe, observando que 82% dos pacientes reduziram as exacerbações frequentes e 68% reduziram ou interromperam o uso de corticosteroides.

Kallieri et al. também relataram reduções significativas nas exacerbações e no uso de corticosteroides após um ano de tratamento com mepolizumabe, com melhora na função pulmonar e no controle da asma. De forma semelhante, Dupin et al. avaliou a eficácia do dupilumabe no controle da asma após 12 meses de tratamento. A pontuação mediana do Asthma Control Test (ACT) aumentou de 14 para 22, com 67% dos pacientes atingindo uma pontuação $ACT \geq 20$ após 12 meses.

Moss et al. analisaram o GB001, que mostrou redução modesta no tempo até o agravamento da asma e uma diminuição na taxa de piora, embora os resultados não tenham sido estatisticamente significativos. Ibrahim et al. investigaram também o benralizumabe, relatando uma redução de 75% na dose de corticosteroides orais e de 79% nas exacerbações após um ano de tratamento.

Finalmente, Pérez de Llano et al. avaliaram o reslizumabe e relataram que, após 24 semanas, 60% dos pacientes atingiram controle adequado da asma, com aumento significativo no escore ACT e redução no uso de corticosteroides. Pelaia et al. reforçam esses achados ao demonstrar que o mepolizumabe aumentou significativamente os escores do ACT, reduziu as exacerbações e os eosinófilos, além de permitir uma redução expressiva no uso de corticosteroides.

Em conclusão, os estudos revisados destacam a eficácia e segurança das terapias biológicas no tratamento da asma grave, proporcionando alternativas valiosas para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Medicamentos como tezepelumabe, mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe demonstraram melhorias significativas no controle da asma, na redução das exacerbações e na necessidade de corticosteroides, além de promoverem melhoras na qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados reforçam o papel central das terapias direcionadas na modulação de mecanismos inflamatórios subjacentes à asma, oferecendo soluções eficazes mesmo em casos refratários a outras intervenções, e consolidando seu uso no manejo de asma grave.



DISCUSSÃO

A asma é uma doença respiratória heterogênea caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e pela limitação variável do fluxo expiratório, manifestando-se com sintomas como falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam em frequência e intensidade. O tratamento da asma, especialmente para os casos de asma moderada e grave refratária, foca na personalização da terapia para alcançar o melhor controle possível dos sintomas a longo prazo e minimizar os riscos de exacerbações e declínio da função pulmonar. Para casos de asma moderada, o uso de corticosteroides inalatórios (ICS) combinados com agonistas beta-2 de longa duração (LABA) é recomendado. Em casos de asma grave refratária, pode ser necessária a adição de terapias, como antagonistas de receptores de leucotrienos, anticolinérgicos de longa duração (LAMA) e tratamentos biológicos direcionados ao fenótipo inflamatório da asma, para otimizar o controle da doença e reduzir o uso de corticosteroides orais (OCS) e suas potenciais complicações (1)

O tratamento da asma moderada e grave segue uma abordagem escalonada, conforme descrito nas diretrizes da GINA 2024 (1), que recomenda o ajuste da terapia com base na gravidade dos sintomas e na resposta ao tratamento. Para a asma moderada, que corresponde aos Steps 3 e 4, o uso de ICS-LABA é a base do tratamento, com a adição de modificadores de leucotrienos ou outros agentes anti-inflamatórios conforme necessário. No Step 3, é comum utilizar uma dose baixa de ICS-LABA diariamente, enquanto o Step 4 envolve o aumento da dose para média ou alta, ou a introdução de um LAMA como terapia adicional.

Nos casos de asma grave, classificados como Step 5, em que os pacientes não alcançam controle adequado dos sintomas com os tratamentos convencionais, as diretrizes recomendam o uso de terapias biológicas direcionadas. Essas terapias, como os anticorpos monoclonais anti-IgE (omalizumabe), anti-IL5 (mepolizumabe, reslizumabe), anti-receptor de IL-5 (benralizumabe), anti-IL4R (dupilumabe) e anti-TSLP (tezepelumab), têm como alvo componentes específicos da inflamação tipo 2, frequentemente encontrados em pacientes com asma grave. Esses medicamentos ajudam a reduzir exacerbações graves, melhorar a função pulmonar e diminuir a necessidade de OCS, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (1).

O uso de terapias biológicas é considerado após a confirmação do fenótipo de asma e da resposta inadequada a altas doses de ICS-LABA e LAMA. A escolha da terapia biológica deve ser baseada no perfil de inflamação do paciente, nos biomarcadores presentes (como níveis de eosinófilos no sangue e concentração de óxido nítrico exalado [FeNO]), na presença de alergias e em outras características individuais. Este enfoque personalizado é essencial para alcançar o melhor controle da doença e minimizar os efeitos adversos associados ao tratamento, proporcionando uma gestão mais eficaz e segura para pacientes com asma grave (1).



Para maximizar o controle da asma com a menor exposição a corticosteroides, a GINA 2024 (1) categoriza o tratamento em doses baixas, médias e altas, dependendo da gravidade da asma e da resposta do paciente. Por exemplo, para budesonida, uma dose baixa é até 400 mcg por dia, doses médias variam entre 401 a 800 mcg por dia, e doses altas são acima de 800 mcg por dia. No caso da fluticasona, uma dose baixa é até 250 mcg por dia, doses médias são entre 251 a 500 mcg, e doses altas são acima de 500 mcg por dia. O uso de corticosteroides inalatórios, especialmente em doses altas, pode estar associado a efeitos colaterais sistêmicos e locais, incluindo rouquidão, candidíase oral e supressão adrenal, entre outros (1).

Dentro desse contexto, as terapias que possibilitam a redução da dependência de corticosteroides têm ganhado destaque. Um exemplo é o tezepelumab, um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a atividade da linfopietina estromal tímica (TSLP), uma citocina implicada na inflamação das vias aéreas na asma. O tezepelumab tem emergido como uma alternativa promissora para o tratamento de pacientes com asma grave não controlada, independentemente dos biomarcadores inflamatórios de tipo 2 (T2) (Corren et al., 2022)[2].

Estudos, como o PATHWAY, demonstraram que o tezepelumab reduz significativamente as taxas de exacerbação da asma em até 71%, quando comparado ao placebo. Essa eficácia foi observada independentemente dos níveis basais de biomarcadores T2, sugerindo que o tezepelumab pode beneficiar uma ampla gama de perfis inflamatórios, inclusive em pacientes que não respondem bem a outros biológicos direcionados para a inflamação T2 (Corren et al., 2022) [2]. Além disso, o tezepelumab reduz múltiplos biomarcadores inflamatórios, como eosinófilos sanguíneos e FeNO, diferenciando-se de outras terapias biológicas que se restringem a fenótipos específicos de asma (2).

O estudo SOURCE reforça a capacidade do tezepelumab de reduzir o uso de OCS em pacientes com asma grave dependente de OCS, ajudando a mitigar os efeitos adversos dos corticosteroides de longo prazo. O tratamento com tezepelumab permitiu uma redução significativa na dose de OCS, mantendo o controle da asma e reduzindo as taxas de exacerbações (4). Assim, o tezepelumab não só melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também possibilita a redução ou cessação do uso de corticosteroides orais (4).

Por outro lado, o mepolizumab também se destaca como uma terapia eficaz para a asma eosinofílica grave. Atuando contra a IL-5, o mepolizumab tem mostrado ser uma opção relevante para pacientes que não conseguem controlar a asma com tratamentos convencionais. Estudos de mundo real demonstram que o mepolizumab reduz exacerbações, melhora a função pulmonar e diminui a dependência de OCS. Kallieri et al. (11) observaram uma redução de 70% na taxa anual de exacerbações após um ano de tratamento, resultado semelhante ao reportado por Pertzov et al. (10), que identificou



uma redução de 82%. Schleich et al. (9) também destacaram uma redução de 85% após seis meses de uso, com manutenção da melhora.

Além disso, o mepolizumab tem um impacto positivo na redução do uso de corticosteroides orais. Segundo Kallieri et al. (11), 40% dos pacientes conseguiram descontinuar o uso de OCS após um ano de tratamento, e Pertzov et al. (10) relataram que 68% reduziram a dose em pelo menos 50%. Esses resultados são essenciais para minimizar os efeitos adversos dos corticosteroides de longo prazo, melhorando o controle da asma e a qualidade de vida dos pacientes.

Em termos de segurança, o mepolizumab é bem tolerado, com poucos relatos de eventos adversos graves. Kallieri et al. (2020) relataram que 27% dos pacientes tiveram eventos adversos leves, enquanto Pertzov et al. (10) mencionaram efeitos adversos brandos, como dor de cabeça e febre, reforçando o perfil de segurança favorável do tratamento.

Em resumo, tanto o tezepelumab quanto o mepolizumab se consolidam como opções eficazes e seguras para o manejo da asma grave, especialmente em pacientes com respostas inadequadas aos tratamentos convencionais. A capacidade de reduzir exacerbações, melhorar o controle da asma e diminuir a dependência de corticosteroides destaca essas terapias como intervenções cruciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com asma grave (2,4,9,10,11).

Ademais, destaca-se o benralizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor α de IL-5, que provoca uma depleção rápida e quase completa dos eosinófilos, principais mediadores da inflamação eosinofílica na asma severa. Estudos demonstram que a eliminação desses eosinófilos resulta em uma significativa redução nas exacerbações asmáticas e na necessidade de corticosteroides orais(6).

Um estudo notável sobre o impacto do benralizumabe, publicado no *The Lancet*, investigou a possibilidade de reduzir a dose de corticosteroides inalados (ICS) em pacientes com asma eosinofílica severa controlada por benralizumabe. Nesse estudo, cerca de 92% dos pacientes conseguiram reduzir suas doses de ICS enquanto mantinham o controle da asma e permaneceram livres de exacerbações. Além disso, a maioria desses pacientes foi capaz de manter essa redução ao longo de um período de manutenção de 16 semanas (6).

Outro estudo investigou o impacto de uma única dose de benralizumabe na ventilação pulmonar por meio de ressonância magnética com xenônio-129 (^{129}Xe MRI). A pesquisa concluiu que o benralizumabe não só diminuiu rapidamente os eosinófilos, mas também melhora a função das vias aéreas em pacientes com obstruções mucosas significativas, resultando em melhor controle dos sintomas e qualidade de vida após apenas 28 dias do tratamento (7).

Esses dois estudos destacam o papel central dos eosinófilos na fisiopatologia da asma eosinofílica e sugerem que o uso de benralizumabe pode permitir a redução da exposição aos



corticosteroides, ao mesmo tempo em que melhora os parâmetros clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Somando-se a esses, temos o Raslizumab, também um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à interleucina-5 (IL-5), bloqueando seus efeitos biológicos, como a ativação e a proliferação de eosinófilos, células que desempenham um papel crucial em certos tipos de asma grave. Estudos têm demonstrado que o Raslizumab é eficaz no tratamento da asma eosinofílica grave, especialmente em pacientes que não obtiveram sucesso com outros tratamentos convencionais (14).

O estudo de Ibrahim et al. focou em pacientes com asma eosinofílica grave e mostrou que o tratamento com Raslizumab resultou em uma melhora significativa no controle da asma, incluindo uma redução na frequência de exacerbações anuais em até 88% após dois anos de tratamento, além de uma diminuição do uso de corticosteroides sistêmicos em alguns pacientes. Outro estudo realizado por Pérez de Llano et al. explorou a eficácia do Raslizumab em pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento com Omalizumabe, um anticorpo que atua na via do IgE. Esse estudo multicêntrico mostrou que o Raslizumab melhorou significativamente os sintomas de asma, com um aumento nos escores de controle de asma e qualidade de vida já nas primeiras semanas de tratamento (15).

Esses resultados indicam que o Raslizumab não apenas é eficaz na melhora do controle da asma eosinofílica grave, como também pode ser uma opção viável para pacientes que não responderam a outros tratamentos biológicos, oferecendo uma nova alternativa terapêutica (15).

Juntando-se a esse arsenal, podemos avaliar o risankizumabe, um anticorpo monoclonal que age contra a interleucina-23p19, que foi desenvolvido para tratar a asma grave ao interferir nas citocinas inflamatórias dos tipos 17 e 2. No entanto, os resultados do estudo demonstraram que o tratamento com risankizumabe não foi eficaz para pacientes com asma grave. O tempo para a primeira piora da asma foi mais curto no grupo tratado com risankizumabe em comparação com o placebo, além de apresentar uma taxa anualizada de piora maior. Apesar de o risankizumabe ter modulado alguns marcadores imunológicos, como a diminuição da expressão de genes associados às células T citotóxicas e natural killer, esses efeitos biológicos não resultaram em melhorias clínicas significativas. Em comparação com outros tratamentos biológicos, como aqueles que miram as interleucinas-5, -4 ou o IgE, o risankizumabe apresentou resultados inferiores e não se mostrou uma opção promissora para o tratamento da asma grave (8).

Por outro lado, o itepekimabe tem se mostrado uma alternativa eficaz para o tratamento da asma grave. Esse anticorpo monoclonal atua bloqueando a interleucina-33 (IL-33), uma proteína que ativa respostas inflamatórias tanto do tipo 2 quanto não-tipo 2. Em um estudo de fase 2, o itepekimabe demonstrou redução significativa nos eventos de perda de controle da asma, em comparação ao placebo, além de melhorar tanto a função pulmonar quanto o controle da doença. O tratamento também reduziu



os níveis de eosinófilos no sangue, sendo particularmente eficaz em pacientes com níveis elevados dessa célula inflamatória. O perfil de segurança foi comparável ao do placebo, com baixa incidência de eventos adversos. No entanto, ao ser comparado com o dupilumabe, outro biológico utilizado no tratamento da asma, a combinação de ambos os medicamentos não mostrou benefícios adicionais, sugerindo que suas vias de ação possam ser semelhantes (4).

O dupilumabe, por sua vez, é amplamente utilizado no tratamento da asma moderada a grave, especialmente em pacientes com inflamação do tipo 2. Ele age bloqueando os receptores das interleucinas-4 e -13, que estão diretamente envolvidos na inflamação das vias aéreas. Em estudos clínicos, o dupilumabe reduziu significativamente os eventos de perda de controle da asma e melhorou de forma notável a função pulmonar. Pacientes com níveis elevados de eosinófilos no sangue responderam particularmente bem ao tratamento. O perfil de segurança do dupilumabe foi semelhante ao do itepekimabe e ao placebo, reafirmando sua segurança (4).

O dupilumabe, em particular, mostrou-se relevante para o tratamento da asma eosinofílica severa. Em um estudo de coorte realizado na França, ele demonstrou ser altamente eficaz, melhorando o controle da asma, a função pulmonar e reduzindo o uso de corticosteroides orais. Após 12 meses de tratamento, os pacientes que usaram dupilumabe reduziram a dose de prednisona de 20 mg/dia para 5 mg/dia e a taxa de exacerbações anuais caiu de 4 para 1. Além disso, a pontuação no teste de controle da asma (ACT) aumentou de 14 para 22 (Dupin et al., 2020). Cerca de 25% dos pacientes desenvolveram hipereosinofilia durante o tratamento, sem impacto negativo sobre a resposta clínica. O efeito adverso mais comum foi reações no local da injeção, reafirmando o perfil de segurança favorável do medicamento (12).

Ao se comparar com outros tratamentos, como o omalizumabe e o mepolizumabe, o dupilumabe tem se mostrado eficaz mesmo em pacientes com asma severa dependente de esteroides que não obtiveram sucesso com esses outros medicamentos (12). Isso o torna uma escolha interessante, especialmente para pacientes com inflamação do tipo 2.

Já o GB001 é um antagonista do receptor 2 de prostaglandina D2 (DP2), que atua inibindo a inflamação eosinofílica associada à asma moderada a severa. Em um estudo clínico fase IIb, foi testado em três doses (20 mg, 40 mg e 60 mg) comparadas a placebo. Embora o GB001 tenha apresentado uma tendência numérica de redução na piora da asma, esses resultados não foram estatisticamente significativos. O efeito de segurança geral foi considerado aceitável, mas a dose de 60 mg mostrou risco aumentado de lesão hepática (13). Comparado a terapias biológicas como o dupilumab, o GB001 pode representar uma alternativa não biológica interessante para pacientes que não respondem bem a tratamentos baseados em anticorpos monoclonais, embora a identificação do perfil ideal de paciente para o uso de DP2 antagonistas ainda seja um desafio (13).



Concluindo, tanto o tezepelumab quanto o mepolizumabe se consolidam como opções eficazes no manejo da asma grave, com capacidade de reduzir exacerbações e minimizar o uso de corticosteroides. Além disso, o benralizumabe e o raslizumabe destacam-se por seus efeitos benéficos na asma eosinofílica grave. O dupilumabe, amplamente utilizado, continua sendo uma opção confiável para asma tipo 2, enquanto o itepekimabe surge como uma alternativa promissora. Por outro lado, o risankizumabe apresentou resultados decepcionantes, indicando a necessidade de mais estudos para aprimorar as opções terapêuticas em asma grave.

CONCLUSÃO

As evidências provenientes dos estudos incluídos nesta revisão permitiram conclusões referentes à aplicação de novas estratégias de manejo da asma grave refratária. A princípio, os estudos mostraram que esses novos métodos possuem grande eficácia e segurança, com promissor uso das terapias biológicas no tratamento da asma grave.

Desse modo, na revisão foram analisados medicamentos como dupilumab, tezepelumabe, mepolizumabe, benralizumabe, reslizumabe, que demonstraram melhorias significativas no controle da asma, na redução das exacerbações e na necessidade do uso de corticosteroides, e também na qualidade de vida dos participantes. No entanto, grande parte dessas terapias biológicas tiveram pequenos ou nulos efeitos significativos na melhora da função pulmonar, havendo melhora apenas com um período de tratamento mais longo, com exceção do itepekimabe e dupilumabe que houve uma melhora pulmonar desde o início do tratamento.

Estudos futuros devem explorar o uso desses medicamentos a longo prazo, para verificar a eficácia contínua e as possíveis melhorias na função pulmonar. Assim, com os resultados negativos do uso da risankizumabe, mostra-se necessário mais estudos para aprimorar as opções terapêuticas da asma grave refratária, aprofundando, dessa forma, o entendimento sobre essa doença respiratória. Em última análise, este estudo contribui para analisar as alternativas de tratamento para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, fornecendo uma base sólida para futuras investigações e práticas na área da pneumologia.



REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention** [Internet]. 2024. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
2. Corren J, Pham TH, Esther Garcia Gil, Kinga Sałapa, Ren P, Parnes JR, et al. **Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma.** *Allergy* [Internet]. 2022 Jun [cited 2024 Sep 16];77(6):1786–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15197>
3. Diver. **Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.** *The Lancet Respiratory medicine* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256031/>
4. Wechsler. **Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma.** *The New England journal of medicine* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16];385(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706171/>
5. Kelsen. **Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial.** *The Journal of allergy and clinical immunology* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16];148(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872652/>
6. Jackson DJ;Heaney J. **Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study.** *Lancet (London, England)* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 16];403(10423). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38071986/>
7. McIntosh. **Asthma Control, Airway Mucus, and 129Xe MRI Ventilation After a Single Benralizumab Dose.** *Chest* [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 16];162(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35283104/>
8. Brightling CE;Nair P;Cousins DJ;Louis R;Singh D. **Risankizumab in Severe Asthma - A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial.** *The New England journal of medicine* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16];385(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706172/>
9. Schleich. **Real-world experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology** [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 16];50(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198794/>
10. Pertzov B;Unterman A;Shtraichman O;Shitenberg D;Rosengarten D;Kramer MR. **Efficacy and safety of mepolizumab in a real-world cohort of patients with severe eosinophilic asthma.** *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 16];58(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479312/>
11. Kallieri M;Zervas E;Katsoulis K;Fouka E;Porpodis K;Samitas K;Papaioannou AI;Kipourou M;Gaki E;Vittorakis S;Markatos M;Dimakou K;Ampelioti S;Koukidou S;Makris M;Ntakoula M;Mitrova MH;Glynos K;Antoniou KM;Gaga M;Tzanakis N;Markopoulou K;Papakosta D;Bakakos P;Loukides S. **Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: A 2-Year Follow-Up in Specialized**



Asthma Clinics in Greece: An Interim Analysis. International archives of allergy and immunology [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 16];181(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570256/>

12. Dupin. **Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort.** Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 16];50(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469092/>

13. Moss. **Results of a Phase 2b Trial With GB001, a Prostaglandin D2 Receptor 2 Antagonist, in Moderate to Severe Eosinophilic Asthma.** Chest [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 16];162(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248549/>

14. Ibrahim. **The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience.** Respiratory research [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 16];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861993/>

15. Pérez de Llano, Luis A et al. **“Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study.”** The journal of allergy and clinical immunology. In practice vol. 7,7 (2019): 2277-2283.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.017.

16. Pelaia C; Crimi C; Pelaia G; Nolasco S; Campisi R; Heffler E; Valenti G; Crimi N. **Real-life evaluation of mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma, according to atopic trait and allergic phenotype.** Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 16];50(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347992/>



FIGURAS

Figura 01

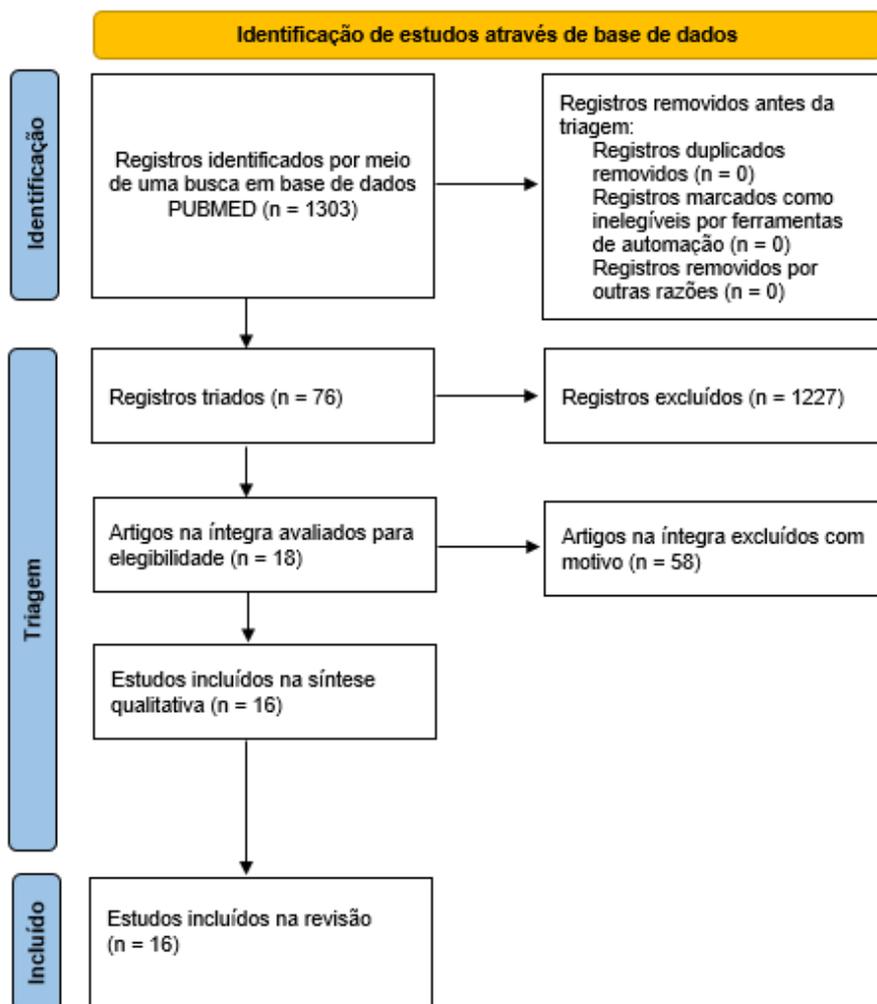
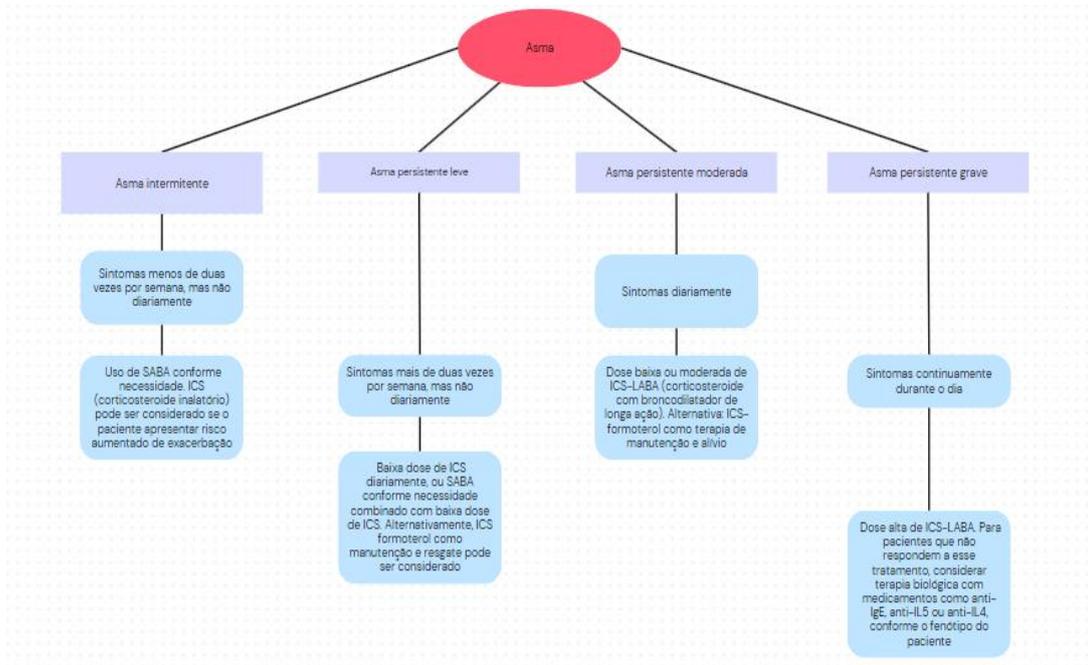
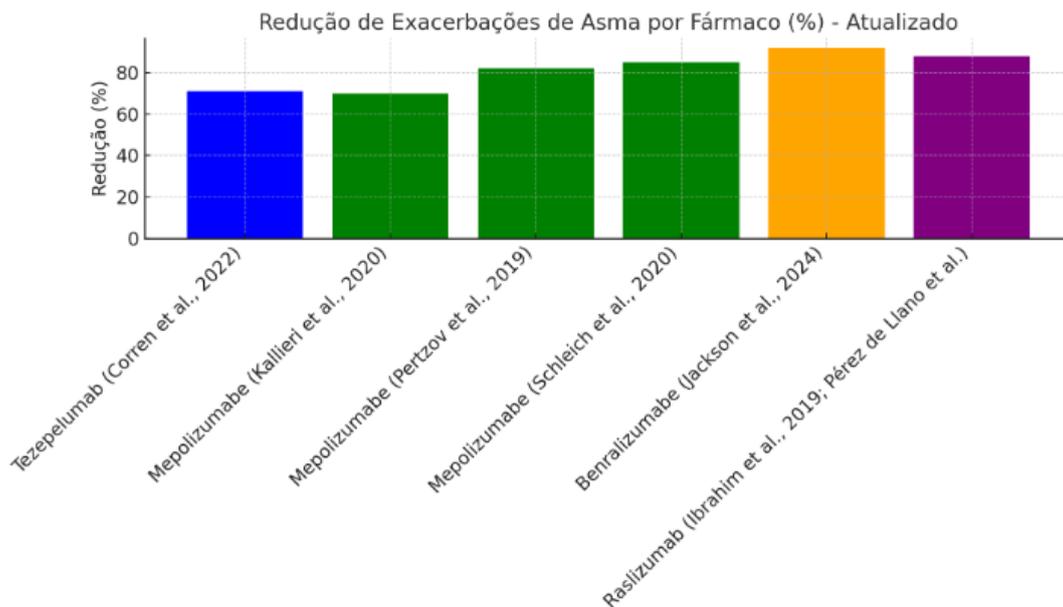


Figura 02

Fonte: autores

Figura 03

Fonte: autores