

IMUNOBIOLOGICOS COMO UMA NOVA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA ASMA

Louise Manguiera de Lima¹
Cosmo Isaías Duvirgens Vieira²
João Batista Oliveira³
Rita de Cássia de Sena dos Santos⁴
Larissa Adilis Maria Paiva Ferreira⁵

RESUMO

A asma é uma doença inflamatória crônica que atinge mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. Um importante mecanismo molecular da asma é a inflamação do tipo 2, que é mediada principalmente por eosinófilos, mastócitos, basófilos, células T_H2, células B produtoras de IgE e células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2s), que são fontes de citocinas tipo 2, como IL-4, IL-5 e IL-13. O progresso no tratamento da asma tem sido relativamente lento e, por isso, há a necessidade de desenvolvimento de terapias biológicas, visando o controle e melhoria da doença. Com isso, o objetivo dessa revisão bibliográfica foi avaliar o mecanismo inflamatório da asma e destacar as terapias direcionadas a imunidade do tipo 2 como potenciais terapêuticos para modulação e tratamento da doença. A pesquisa foi realizada através de um levantamento bibliográfico em banco de dados em busca de artigos científicos utilizando palavras-chaves. Assim, os anticorpos monoclonais investigados foram vistos como eficazes na redução do risco de exacerbação e melhoria da função pulmonar, sendo necessária a realização de outras meta-análises para abordar fatores que influenciam o perfil de eficácia desses anticorpos monoclonais na doença.

Palavras-chave: asma, citocinas, terapias biológicas e anticorpos monoclonais.

INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças imunológicas crônicas mais comuns em humanos que afeta pessoas desde a infância até a velhice, com impacto considerável na qualidade de vida (COLOMBO et al., 2019; FAHY, 2015). É considerada uma doença inflamatória crônica das vias aéreas em que muitas células do sistema imune inato e adaptativo agem em conjunto com as células epiteliais para causar hiperreatividade brônquica (BHR), superprodução de muco,

¹ Graduanda do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, louisemanguiera123@gmail.com;

² Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, c.isaias@outlook.com;

³ Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, joa1.oliv@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de **Biotecnologia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, ritadecassia.sena1@gmail.com;

⁵ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos, na área de **Farmacologia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, larissaadilis@hotmail.com.

remodelamento e estreitamento das vias aéreas (PAIVA FERREIRA et al., 2019). Em pacientes suscetíveis, isso leva a períodos repetidos de falta de ar, chiado no peito e aperto no peito, podendo levar à insuficiência respiratória durante os períodos de exacerbação que, muitas vezes, são precipitados por infecções virais do trato respiratório superior ou pela exposição à aeroalérgenos ou poluição do ar (LAMBRECHT; HAMMAD; FAHY, 2019).

A manutenção e a progressão da asma induz uma resposta inflamatória complexa caracterizada por eosinófilos, mastócitos, basófilos, células linfoides inatas do tipo 2, macrófagos condicionados por IL-4 e / ou IL-13 e células T *helper* 2 (T_H2), que são cruciais para a patogênese da asma e de muitos outros distúrbios alérgicos e fibróticos (WYNN, 2015).

Ainda não há cura para a asma. Os corticosteroides são os medicamentos mais utilizados, por via inalatória e/ou sistêmica, permitindo um controle da sintomatologia e proporcionando melhoria na qualidade de vida do paciente. Hoje, os glicocorticoides representam a terapia padrão para reduzir a inflamação e a ativação imune em várias doenças, incluindo a asma. Esses agentes possuem ações anti-inflamatórias e imunossupressoras, porém, podem produzir efeitos secundários indesejáveis, sendo comuns e problemáticos. (KEW et al., 2016). Estão associados distúrbios de natureza endócrina, neuropsiquiátrica, gastrointestinal, musculoesquelética, cardiovascular, dermatológica, ocular ou imunológica, podendo ocorrer em até 90% dos pacientes que tomam glicocorticoides por mais de 60 dias (ORAY et al., 2016).

Sendo assim, o estudo de imunobiológicos vêm crescendo nos últimos anos. Esses são capazes de melhorar significativamente as manifestações crônicas de doenças, alterando de forma substancial a história natural dessas doenças. Tais medicamentos são anticorpos monoclonais, antagonistas de receptores ou bloqueadores da sinalização intracelular e têm como alvos receptores de superfície, citocinas ou moléculas de sinalização intracelular envolvidas no complexo processo de resposta inflamatória, proporcionando novos alvos e estratégias terapêuticas para tratamento das doenças (BIELORY et al., 2016).

Nesse sentido, como a manutenção e a progressão imunológica da asma é majoritariamente influenciada pelas citocinas IL-5, IL-4 e IL-13, muitas estratégias terapêuticas atualmente em desenvolvimento para doenças de tipo 2 focam em interferir a atividade destas citocinas (WYNN, 2015). O uso de anticorpos monoclonais expandiu-se

exponencialmente durante a última década e, atualmente, abrange várias áreas terapêuticas, uma vez que essas drogas oferecem inúmeras vantagens em comparação às drogas convencionais. De fato, tem alta afinidade para, e especificidade do alvo, são relativamente estáveis, portanto, com uma meia-vida de eliminação longa ($T_{1/2}$) (de semanas a meses) e, além disso, sendo degradados em aminoácidos, não dão origem a metabólitos tóxicos (MOULD; MEIBOHM, 2016).

Assim, o objetivo dessa revisão bibliográfica foi avaliar o mecanismo inflamatório da asma e destacar as terapias direcionadas a imunidade do tipo 2 como potenciais terapêuticos para modulação e tratamento da doença. Para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico em banco de dados em busca de artigos científicos que enaltescessem o presente estudo. Todos os anticorpos monoclonais investigados em ensaios pré-clínicos e clínicos foram vistos como eficazes na redução do risco de exacerbação e melhoria da função pulmonar.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento da pesquisa e com o intuito de revisar a compreensão atual do papel da imunidade do tipo 2 no estado inflamatório da asma e a utilidade de sua modulação como potencial estratégia terapêutica para o tratamento da doença, este estudo foi realizado a partir de análise de dados internacionais e nacionais previamente publicados e interpretados. Para guiar esta pesquisa foram acessados os bancos de dados PubMed, Google Acadêmico e Medline em busca de artigos científicos utilizando palavras-chaves, como: “asma”, “citocinas”, “terapêutica” e “anticorpos monoclonais” e na língua inglesa: “asthma”, “cytokines”, “therapy” e “monoclonal antibodies”. Foram incluídos artigos publicados no idioma português e inglês que tratavam dos seguintes tópicos: asma e imunidade do tipo 2 e utilização de imunobiológicos como potencial estratégia terapêutica. Foram excluídos aqueles que não eram relevantes à pesquisa de tal forma que não respondiam aos objetivos esperados. Foram selecionados 35 artigos relevantes para este estudo. A análise dos dados iniciou-se no mês de maio de 2019 e a consolidação dos mesmos concluiu-se no mês de junho do referido ano.

DESENVOLVIMENTO

Em todo o mundo, mais de 350 milhões de pessoas sofrem de asma (COLOMBO et al., 2019) e um estudo recente estimou o custo anual da asma nos EUA em mais de US \$ 80 bilhões (NURMAGAMBETOV; KUWAHARA; GARBE, 2018). Desde a descoberta inovadora de subconjuntos distintos de células T CD4⁺ no final da década de 1980, células produtoras de citocinas T_H2 têm sido implicadas na patogênese da asma. Ao decifrar os mecanismos pelos quais as citocinas derivadas de células T_H2 regulam a patogênese da asma, esforços extensivos têm sido dedicados à definição do papel das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 (envolvendo reguladores principais, como a linfopoietina estromal tímica (TSLP), IL-25 ou IL-33) que, dentre outras funções, são responsáveis pelo aumento na produção de IgE, eosinófilos, mastócitos e basófilos. A sequência fisiopatológica da asma é iniciada pela ativação dos mastócitos em resposta a ligação do antígeno alergênico a IgE específica presente na superfície destas células. As citocinas produzidas pelos mastócitos induzem o recrutamento de basófilos, eosinófilos e células T_H2, resultando em liberação de mediadores pró-inflamatórios, a exemplo das prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação das plaquetas (PAF) e histamina por estas células e consequente broncoconstrição com limitação do fluxo aéreo, edema e produção de muco, podendo ainda levar a um infiltrado de células inflamatórias e posteriormente ao dano tecidual, seguido de remodelamento das vias aéreas (DAVIES et al., 2003; GOUR; WILLS-KARP, 2015).

A IL-5 é uma citocina produzida por linfócitos T_H2 e mastócitos e que atua sobre eosinófilos, linfócitos B e basófilos, mediando efeitos relevantes para a fisiopatologia da asma (MITCHELL; EL-GAMMAL; O'BYRNE, 2016). A IL-5 tem uma função central na fisiologia dos eosinófilos, promovendo a sua produção e diferenciação, o seu recrutamento e ativação e a sua sobrevivência. Durante a ativação dos linfócitos B, a produção de IL-5 pelas células T_H2 promove a proliferação dos linfócitos B e a mudança de classe de imunoglobulina para IgE. A IL-5 promove ainda a diferenciação de basófilos e liberação de histamina (REGATEIRO; LUÍSA MOURA; FARIA, 2017). A IL-4 é uma citocina fundamental na polarização T_H2: inicia a diferenciação de T_H0 para T_H2 e promove a produção de IL-5, IL-9, IL-13, CCL17 e eotaxinas; é um fator de proliferação de linfócitos B, de diferenciação em plasmócitos, de produção de anticorpos e de mudança de classe para IgE; e, ao induzir IL-5 e eotaxinas, contribui para o recrutamento de eosinófilos para os tecidos. A citocina IL-13 tem algumas funções em comum com a IL-4. A IL-13 pode sinalizar também através do seu

receptor específico IL-13R α 2. Assim, a IL-13 tem redundância funcional com a IL-4 na estimulação de linfócitos T, linfócitos B e eosinófilos, mas pode mediar outros processos fisiológicos, alguns dos quais importantes na fisiopatologia da asma, de que são exemplos a hiperplasia de células caliciformes, produção de muco e a contratilidade do músculo liso que leva à hiperreatividade brônquica (GANDHI et al., 2016; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

Apesar das diretrizes para a avaliação, classificação e manejo da asma, a maioria dos pacientes, e particularmente aqueles com asma grave, experimenta controle subótimo da doença (ABRAHAM et al., 2016). Os diversos efeitos colaterais e os altos custos de tratamento da asma grave têm apoiado o desenvolvimento de várias terapias biológicas, que visam melhorar o controle da doença em pacientes com asma grave quando adicionadas às já existentes (MCCRACKEN; TRIPPLE; CALHOUN, 2016).

Nesse contexto, o conhecimento de que a asma é frequentemente um distúrbio mediado por células T_H2, juntamente com o grande problema de saúde pública causado pela asma, levou a um grande investimento de empresas farmacêuticas e de biotecnologia em programas de desenvolvimento de drogas dirigidas a citocinas associadas a células T_H2 (LAMBRECHT; HAMMAD; FAHY, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos anos foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais para o tratamento da asma moderada a grave, melhorando a eficácia dos tratamentos e reduzindo os efeitos secundários causados pela ação dos medicamentos já utilizados (REGATEIRO; LUÍSA MOURA; FARIA, 2017).

O Omalizumab é um tratamento biológico anti-IgE. Foi demonstrado que os pacientes tratados com omalizumab melhoram o escore de sintomas e é eficaz em pacientes alérgicos e não alérgicos com pólipos nasais e asma (VIGNOLA et al., 2004; WANG et al., 2015). O omalizumab é eficaz na prevenção de exacerbações em muitos indivíduos com asma, particularmente naqueles com evidência do perfil T_H2. Acredita-se que o mecanismo possa estar relacionado aos efeitos da IgE da secreção de IFN α pelas células dendríticas plasmocitoides (pDCs) (FAHY, 2015). Estudos de registro da Fase III mostraram que o omalizumab diminui as taxas de exacerbação da asma e permite reduções nas doses de

manutenção dos corticosteroides orais (BUSSE et al., 2001; SOLÈR et al., 2001). Estes efeitos são aparentes em crianças e adultos e foram confirmados em vários estudos pós-registro. Além disso, o omalizumab é bem tolerado e, além das reações no local da injeção e um pequeno risco de anafilaxia, é geralmente considerado seguro (TSABOURI et al., 2014).

O Quilizumab é outro monoclonal IgG1 humanizado, tem como alvo o segmento M1 da IgE, levando à depleção de células B de memória e comutadas por IgE. Estudos randomizados mostraram uma redução significativa de IgE total e IgE específica para alérgenos em pacientes com asma, apresentando um perfil de segurança aceitável (HARRIS et al., 2016).

Dupilumab é um anti-receptor α de IL-4 (IL-4R α) que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13. Através de estudos randomizados, pode-se observar que o tratamento com dupilumab é relativamente bem tolerado e pode melhorar significativamente os sintomas, o controle da asma e a qualidade de vida, além de reduzir o risco de exacerbação grave em pacientes com asma não controlada (XIONG et al., 2019). Em um estudo fase III, o dupilumab, comparado com placebo, reduziu as taxas de exacerbação grave anualizada e melhorou o volume expiratório forçado pré-broncodilatador em 1 segundo. Os resultados relatados pelos pacientes incluindo sintomas de asma e medidas de qualidade de vida relacionadas, e foi geralmente bem tolerado, em pacientes com asma não controlada, moderada a grave (CORREN et al., 2018).

Mepolizumab é um biológico anti-IL-5, bloqueador IgG1-k humanizado. Está comercializado desde finais de 2016 com indicação para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos (REGATEIRO; LUÍSA MOURA; FARIA, 2017). Ensaio direcionados demonstraram consistentemente que o mepolizumab diminuiu significativamente as taxas de exacerbação da asma e é poupador de corticosteroides orais (BEL et al., 2014; HALDAR et al., 2009; ORTEGA et al., 2014; PAVORD et al., 2012).

O reslizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5. Tem alta afinidade pela IL-5 humana, responsável pela diferenciação, maturação, recrutamento e ativação de eosinófilos humanos. Liga-se especificamente à IL-5 circulante, impedindo-a de se ligar ao seu receptor, e altera a sobrevivência e atividade dos eosinófilos. Obteve autorização para comercialização em 2016, com indicação para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos (REGATEIRO; LUÍSA MOURA; FARIA, 2017). Ensaio clínicos

de fase II mostram que o reslizumab é eficaz na melhora do controle da asma ou na redução das exacerbações dos quadros asmáticos quando usados no tratamento de pacientes com asma que apresentam eosinofilia persistente (CASTRO et al., 2011).

O benralizumab é um anticorpo IgG1 recombinante humanizado que se liga ao IL-5R α (FAHY, 2015). O benrazilumab é um anticorpo do receptor α da IL-5 (IL-5R α , CD125). Ele exerce a sua função por citotoxicidade celular induzida por anticorpos (ADCC) das células que expressam o IL-5R α . Depleta diretamente os eosinófilos de forma quase completa e mais duradoura (PHAM et al., 2016), significando que, pelo menos em termos teóricos, a sua administração pode levar a depleção de outras células, para além dos eosinófilos, por exemplo, os linfócitos B e os basófilos expressam baixas quantidades de IL-5R α na sua superfície. Estas diferenças poderão ter implicações no seu uso terapêutico, tanto em termos de eficácia como de efeitos secundários. Dados recentemente apresentados de ensaios clínicos de fase II de benralizumab mostram que ele também é eficaz na melhora do controle da asma ou na redução das exacerbações da asma quando usados no tratamento de pacientes com asma que apresentam eosinofilia persistente, apesar do tratamento com corticosteroides (PARK et al., 2018).

O Lebrikizumab interfere com a ligação da IL-13 ao IL-4R α para impedir a formação de complexos sinalizadores de IL-13 - IL-4 - IL-4R α , e GSK679586 (GlaxoSmithKline). (FAHY, 2015). Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, avaliaram doses múltiplas de lebrikizumab em pacientes com asma não controlada, apesar do uso de corticosteroide inalado de dose média a alta e um segundo controlador. Os resultados demonstraram a eficácia do lebrikizumab na melhora da taxa de exacerbações da asma e na função pulmonar em pacientes com asma moderada a grave, onde não foram observados sinais de segurança clinicamente importantes (HANANIA et al., 2015).

O tralokinumab bloqueia a ligação de IL -13 para o IL-13R α 1 e para o IL-13R α 2 (FAHY, 2015). É um anticorpo monoclonal IgG4k humano bloqueador da IL-13. Num ensaio de Fase 2b em doentes com asma grave e não controlada, o anticorpo monoclonal anti-IL-13 tralokinumab melhorou a função pulmonar e, em doentes com aumento da periostina e DPP-4, reduziu as exacerbações da asma. Tralokinumab pode fornecer uma chance melhor para pacientes com asma grave e não controlada de atingir um estado de asma bem controlado (BRIGHTLING et al., 2017).

Tabela 1. Resumo dos dados disponíveis dos tratamentos direcionados às novas terapias no tratamento da asma.

Anticorpo Monoclonal	Isotipo	Epítipo alvo	Principais efeitos na asma
Omalizumab (Genentech/Roche and Novartis)	IgG1 humanizado	IgE (domínio CH2 e CH3)	Diminui as taxas de exacerbação e permite reduções nas doses de manutenção dos corticosteroides orais.
Quilizumab	IgG1 humanizado	Segmento M1 da IgE	Reduz significativamente IgE total e IgE específica para alérgenos.
Dupilumab (Regeneron Pharmaceuticals)	IgG4 humanizado	IL-4R α	Melhora significativamente os sintomas e reduz o risco de exacerbação.
Mepolizumab (GlaxoSmithKline)	IgG1 humanizado	IL-5	Diminui significativamente as taxas de exacerbação e é poupador de corticosteroides orais.
Reslizumab (Teva Pharmaceutical Industries)	Humanized IgG4	IL-5	Melhora as funções das vias aéreas e controla as exacerbações no tratamento de pacientes apresentam eosinofilia persistente.
Benralizumab (MedImmune / AstraZeneca)	IgG1 humanizado	IL-5R α	Melhora o controle e redução das exacerbações quando usados no tratamento de pacientes com asma que

			apresentam eosinofilia persistente.
Lebrikizumab (Genentech / Roche)	IgG4 humanizado	IL-13 (epítipo de ligação IL-4R α)	Melhora a taxa de exacerbações e na função pulmonar.
Tralokinumab (MedImmune / AstraZeneca)	IgG1 humanizado	IL-13R α 1 e IL-13R α 2	Melhora a função pulmonar reduz as exacerbações da asma.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IL-4, IL-5 e IL-13 desempenham um papel essencial na proliferação de células T_{H2} e na síntese de IgE e têm um papel crucial nas características patológicas da asma. Ensaios clínicos que examinam a eficácia do bloqueio dessas interleucinas usando abordagens biológicas são promissores. Todos os anticorpos monoclonais investigados foram vistos como eficazes na redução do risco de exacerbação e melhoria da função pulmonar. Porém, outras meta-análises extensas serão necessárias para identificar os fatores que influenciam o perfil de eficácia dos anticorpos monoclonais na asma, servindo como base racional para tratamentos novos e personalizados.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, I. et al. ‘Real-life’ effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. **Allergy**, v. 71, n. 5, p. 593–610, maio 2016.

BEL, E. H. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 13, p. 1189–1197, set. 2014.

BIELORY, B. P. et al. Emerging therapeutics for ocular surface disease. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 16, n. 5, p. 477–486, out. 2016.

BRIGHTLING, C. E. et al. **Effect of tralokinumab on GINA control in severe, uncontrolled asthma**. Airway Pharmacology and Treatment. **Anais...European Respiratory**

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

www.conapesc.com.br

Society, set. 2017

BUSSE, W. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 2, p. 184–190, ago. 2001.

CASTRO, M. et al. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 10, p. 1125–1132, nov. 2011.

COLOMBO, G. L. et al. Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 13, p. 175346661984135, jan. 2019.

CORREN, J. et al. DUPILUMAB IMPROVES ASTHMA CONTROL IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED, MODERATE-TO-SEVERE ASTHMA, REGARDLESS OF EXACERBATION HISTORY. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 121, n. 5, p. S42–S43, nov. 2018.

DAVIES, D. E. et al. Airway remodeling in asthma: new insights. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 111, n. 2, p. 215–25; quiz 226, fev. 2003.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57, 2015.

GANDHI, N. A. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 1, p. 35–50, jan. 2016.

GOUR, N.; WILLS-KARP, M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 68–78, set. 2015.

HALDAR, P. et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 10, p. 973–984, 5 mar. 2009.

HANANIA, N. A. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. **Thorax**, v. 70, n. 8, p. 748–756, ago. 2015.

HARRIS, J. M. et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. **Respiratory Research**, v. 17, n. 1, p. 29, dez. 2016.

KEW, K. M. et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, jun. 2016.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature Immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, jan. 2015.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H.; FAHY, J. V. The Cytokines of Asthma. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 975–991, abr. 2019.

MCCRACKEN, J. L.; TRIPPLE, J. W.; CALHOUN, W. J. Biologic therapy in the management of asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 16, n. 4, p. 375–382, ago. 2016.

MITCHELL, P.; EL-GAMMAL, A.; O'BYRNE, P. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, n. 1, p. 38–48, jan. 2016.

MOULD, D. R.; MEIBOHM, B. Drug Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies. **BioDrugs**, v. 30, n. 4, p. 275–293, ago. 2016.

NURMAGAMBETOV, T.; KUWAHARA, R.; GARBE, P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008–2013. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 15, n. 3, p. 348–356, mar. 2018.

ORAY, M. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 4, p. 457–465, abr. 2016.

ORTEGA, H. G. et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 13, p. 1198–1207, set. 2014.

PAIVA FERREIRA, L. K. D. et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **International Immunopharmacology**, v. 74, p. 105718, 1 set. 2019.

PARK, H.-S. et al. Benralizumab Reduces Exacerbations and Improves Lung Function in Patients From Republic of Korea With Severe, Uncontrolled Asthma: Subgroup Analysis of the SIROCCO Trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 2, p. AB14, fev. 2018.

PAVORD, I. D. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre,

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

www.conapesc.com.br

double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 651–659, 18 ago. 2012.

PHAM, T.-H. et al. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. **Respiratory Medicine**, v. 111, p. 21–29, fev. 2016.

REGATEIRO, F.; LUÍSA MOURA, A.; FARIA, E. Novel biologicals for the treatment of asthma. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 25, n. 2, p. 99–113, 2017.

SOLÈR, M. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. **The European respiratory journal**, v. 18, n. 2, p. 254–61, ago. 2001.

TSABOURI, S. et al. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 3, p. 332–340.e1, maio 2014.

VIGNOLA, A. M. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. **Allergy**, v. 59, n. 7, p. 709–717, jul. 2004.

WANG, M. et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 136, n. 6, p. 1700–1703.e9, dez. 2015.

WYNN, T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 5, p. 271–282, maio 2015.

XIONG, X. et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Respiratory Research**, v. 20, n. 1, p. 108, dez. 2019.