



## Novos biológicos para asma: terapia anti-interleucina-5

*New biologicals for asthma: anti interleukin-5 therapy*

Lucas Brom, MD<sup>1</sup>; Thais Nociti Mendonça, MD<sup>1</sup>; Fabiola Reis Oliveira, MD, PhD<sup>1</sup>; Willy Sarti, MD, PhD<sup>1</sup>; Janaina Michelle Lima Melo, MD, PhD<sup>1</sup>; Luisa Karla de Paula Arruda, MD, PhD<sup>1</sup>

Estima-se que a asma afete 300 milhões de indivíduos no mundo, de todas as idades. De acordo com as diretrizes da *Global Initiative for Asthma* GINA, o paciente com asma é avaliado de acordo com seus sintomas, função pulmonar, comorbidades e medicações necessárias para seu controle. A gravidade da asma pode também ser avaliada pelo nível de tratamento necessário para controle dos sintomas e exacerbações nos pacientes<sup>1</sup>. A maioria dos pacientes alcança bom controle com corticosteroide inalatório (CI) associado ou não a broncodilatador de longa ação (*Long Acting Beta-2 Agonists*, LABA), entretanto cerca de 5-10% dos casos permanecem sintomáticos e não controlados apesar do tratamento otimizado, gerando altos custos de internação, medicação, idas ao pronto-socorro, faltas no trabalho, além do prejuízo da qualidade de vida do paciente e familiares<sup>2,3</sup>.

O tratamento da asma nem sempre é fácil, visto ser uma doença respiratória crônica, heterogênea, com diferentes fenótipos, e sinergismo entre fatores ambientais e genéticos<sup>4</sup>. Portanto, esforços têm sido feitos para delinear, com maior propriedade, os diferentes fenótipos da asma e, com isso, estabelecer um melhor direcionamento no tratamento, dentro do conceito de Medicina de Precisão. Um exemplo é a asma eosinofílica, definida pela presença de eosinofilia pulmonar, na qual o estímulo aos eosinófilos depende inequivocamente da atividade da Interleucina 5 (IL-5), logo, um antagonista da atividade desta interleucina tornou-se óbvio alvo terapêutico<sup>5</sup>. Recentemente, o anticorpo anti-IL5 mepolizumabe foi adicionado na etapa 5 de tratamento da asma na GINA, para pacientes acima de 12 anos de idade com asma grave eosinofílica não controlada na etapa 4<sup>1</sup>.

A IL-5 é a principal citocina eosinofiloipoiética, com papel importante na inflamação alérgica por estimular a produção, maturação, recrutamento, diferenciação, sobrevivência e ativação de eosinófilos<sup>5</sup>. É uma proteína de 115 aminoácidos, que consiste de 4 alfa-hélices. A formação de dímeros da molécula é importante, pois, quando o dímero IL-5 é reduzido, a forma monomérica pura perde sua atividade biológica. IL-5 é produzida principalmente por linfócitos Th2, Tc2 (células T citotóxicas tipo 2), eosinófilos, mastócitos e células T- $\gamma\delta$ . Mais recentemente, células linfoides inatas têm se mostrado uma importante fonte de IL-5<sup>6</sup>.

O receptor de IL-5 é um receptor de citocina tipo 1, com estrutura de receptor transmembrana que reconhece e responde a citocinas que tenham 4 cadeias helicoidais alfa. Consiste de uma subunidade alfa ligante específica, e de subunidade  $\beta$  que está associada à transdução de sinal. Essa subunidade  $\beta$  é expressa numa variedade de leucócitos e também compõe o receptor de IL-3 e do fator

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

**Correspondência para:**  
L. Karla Arruda  
karla@fmrp.usp.br

estimulador de colônia de macrófago e granulócito (GM-CSF). Com a ligação ao receptor de IL-5, um complexo tirosina quinase com ativação de JAK2 e Lyn é formado a partir da subunidade  $\beta$  comum, resultando em sinalização intracelular. O receptor de IL-5 está presente em eosinófilos e basófilos.

Os eosinófilos representam 1 a 6% da série branca sanguínea e atuam na defesa contra infecções parasitárias. Essas células são mediadores importantes nas reações alérgicas e participantes na patogênese e gravidade de distúrbios inflamatórios crônicos das vias aéreas, incluindo a asma. Eosinófilos auxiliam na resposta imune inata desencadeada em vias aéreas por alérgenos ambientais, infecções virais e outros estímulos externos, e a ativação dessas células pode levar a dano tecidual e remodelamento. Potentes mediadores pro-inflamatórios são liberados por eosinófilos teciduais, incluindo proteína básica principal derivada de grânulos, mediadores lipídicos, citocinas e quimiocinas, que podem causar inflamação das vias aéreas, hiper-responsividade brônquica e remodelamento caracterizado por fibrose, angiogênese e espessamento das vias aéreas<sup>5</sup>.

A classificação da asma e de outras doenças alérgicas em fenótipos pode melhorar o entendimento e o tratamento destas doenças. A identificação e utilização de biomarcadores, particularmente aqueles ligados à inflamação do tipo 2, podem ser úteis para agrupar os pacientes nesses fenótipos, prever aqueles que se beneficiarão com uma terapia específica e avaliar a resposta ao tratamento. Biomarcadores podem ser quantificados no escarro, ar exalado e sangue de pacientes com doenças alérgicas. Eles incluem eosinófilos e neutrófilos no escarro, fração exalada do óxido nítrico (FeNO), eosinofilia sanguínea, IgE e periostina sérica. Embora o papel dos biomarcadores não esteja muito bem estabelecido, alguns parâmetros têm sido utilizados de forma consistente como marcadores de resposta do tipo 2:

- Eosinofilia sanguínea  $> 300/\text{mm}^3$  ou  $\mu\text{L}$  (associada com exacerbações graves) ou  $> 400/\text{mm}^3$  ou  $\mu\text{L}$ ;
- Eosinofilia no escarro  $> 2\%$ ;
- Periostina sérica (estimulada por IL-13)  $> 50 \text{ ng/mL}$ ;
- FeNO  $> 30$  partes por bilhão ppb;
- Dipeptidil peptidase IV (DPP4) (estimulada por IL-13) – níveis de *cut-off* ainda não estabelecidos.

Estudos iniciais com anticorpos monoclonais que tinham como alvo a IL-5 não tiveram sucesso em demonstrar a eficácia desta terapia no controle dos sintomas<sup>5</sup>. Estes estudos iniciais não consideraram fenótipos de asma existentes para indicação da terapia anti-IL-5. Terapia anti-IL-5 pode agir de duas formas, direcionada à própria IL-5, ou ao receptor desta interleucina. Me-

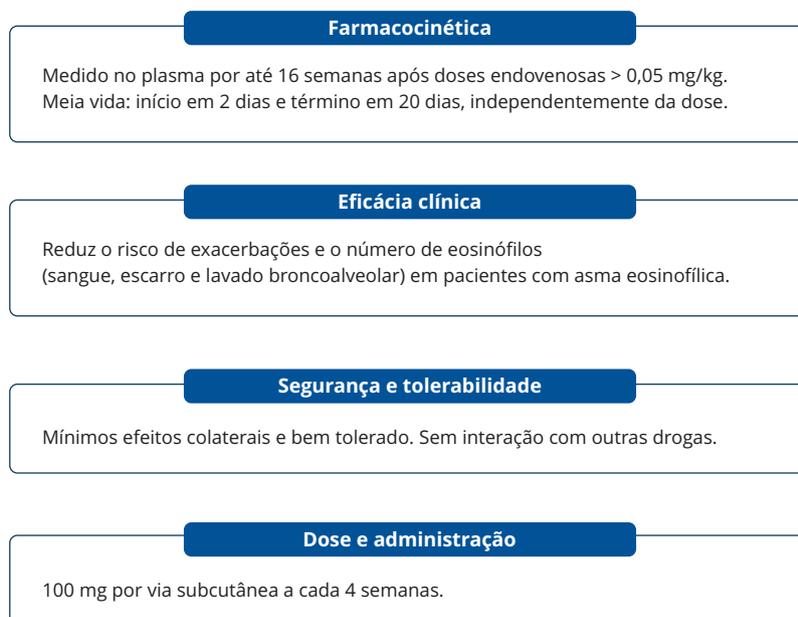
polizumabe e reslizumabe agem da primeira forma, ou seja, bloqueiam a IL-5, enquanto que benralizumabe promove o bloqueio do receptor da IL-5.

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1/k de alta afinidade, que inibe a ligação da IL-5 com seu receptor expresso em eosinófilos. Promove uma significativa redução dos eosinófilos circulantes, e estudos mais recentes demonstram também diminuição de exacerbações de asma e uso de corticosteroide oral<sup>4</sup> (Figura 1).

Estudos iniciais que avaliaram pacientes com asma leve constataram queda dos eosinófilos séricos e no escarro, porém sem melhora dos sintomas, *scores* de qualidade de vida ou alteração da função pulmonar após provocação com alérgenos<sup>6,7</sup>. Entretanto, quando a medicação foi administrada a pacientes com asma persistente moderada-grave não controlada associada a eosinofilia, as respostas foram mais promissoras. O efeito biológico do mepolizumabe na eosinofilia do sangue periférico foi confirmado (redução de 67-100%) e foi associado a uma queda de aproximadamente 24% no número de eosinófilos em biópsia de mucosa de vias aéreas, e a uma diminuição de 52% de eosinófilos na medula óssea, porém este estudo também não mostrou efeitos clínicos relevantes na hiper-responsividade brônquica<sup>8,9</sup>.

Nair e cols. avaliaram o mepolizumabe em pacientes selecionados pela eosinofilia no escarro ( $> 3\%$ ) e persistência de sintomas de asma, apesar de tratamento com CI em dose alta e prednisona. O objetivo principal foi avaliar especificamente a diminuição do uso de CI com a utilização do mepolizumabe. Os indivíduos que receberam mepolizumabe foram capazes de reduzir significativamente o uso de corticosteroide oral ( $p=0,04$ ). Foi observado também, semelhante aos estudos prévios, redução significativa de eosinófilos na circulação e no escarro, porém, diferentemente dos estudos prévios, nesses indivíduos com grande quantidade de eosinófilos no escarro, melhoras no controle da asma foram evidenciadas através de aumento no escore do *Asthma Control Questionnaire* ACQ e do  $\text{VEF}_1$ , que permaneceram por 8 semanas. Ao longo do tempo, os indivíduos que receberam mepolizumabe tiveram média de exacerbações de uma a cada 20 semanas, e os do grupo placebo uma a cada 12 semanas, sendo esta diferença significativa ( $p=0,003$ ). Estes achados foram opostos aos estudos prévios, que tiveram resultados negativos em indivíduos não selecionados pela presença de eosinofilia a despeito de tratamento otimizado da asma, chamando a atenção para a necessidade de identificar biomarcadores que possam prever melhor resposta a estas medicações<sup>5,10</sup>.

Outro estudo com mepolizumabe comparado a placebo não mostrou diferenças em relação à via de



**Figura 1 -** Aspectos farmacocinéticos e clínicos do mepolizumabe<sup>4</sup>

administração. Tanto a via de administração endovenosa (EV) quanto a via subcutânea (SC) resultaram em melhora na qualidade de vida, diminuição das exacerbações, melhora da função pulmonar e diminuição das crises e do uso de corticosteroide oral. Portanto, a terapia anti-iL-5 com mepolizumabe foi eficaz para pacientes com asma grave que mantinham elevada contagem eosinofílica no escarro e sangue periférico, a despeito de tratamento otimizado para asma<sup>11</sup>.

A Tabela 1 mostra resultados de alguns estudos com mepolizumabe.

Haldar e cols. conduziram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, grupo-paralelo com 61 indivíduos com asma eosinofílica refratária e história de exacerbações graves e recorrentes. Vinte e nove pacientes receberam mepolizumabe e 32 receberam placebo, a intervalos mensais, por 1 ano. O objetivo principal foi avaliar o número de exacerbações por indivíduo durante 50 semanas de tratamento. Os autores concluíram que a terapia com mepolizumabe reduziu o número de exacerbações e mostrou melhora no *score* AQLQ em pacientes com asma eosinofílica refratária<sup>12,13,15</sup>.

O estudo DREAM<sup>14</sup>, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado analisou indivíduos com asma grave com eosinófilos no escarro  $\geq 3\%$ , fração exalada de óxido nítrico (FeNO)  $\geq 50$  ppb, asma associada a número

de eosinófilos no sangue periférico  $\geq 300$  cels/ $\mu$ L ou rápida piora da asma após redução de 25% ou menos da dose de manutenção de corticosteroide inalado ou oral. Os autores evidenciaram queda dos eosinófilos no escarro e sangue periférico durante o período de tratamento no grupo mepolizumabe. Nesse estudo, a dose de mepolizumabe de 75 mg via intravenosa a cada 4 semanas diminuiu as exacerbações de asma em 48% durante o curso do tratamento. As doses de 250 e 750 mg também resultaram em melhora das crises de asma, mas sem ganho superior àquele observado com a dose de 75 mg<sup>4,5</sup>.

Ortega e cols. conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, com 576 pacientes, que tinham asma com exacerbações recorrentes e evidência de inflamação eosinofílica apesar de doses altas de CI. As doses de mepolizumabe administradas foram 75 mg via intravenosa ou 100 mg via subcutânea, comparadas a placebo a cada 4 semanas, por 32 semanas. O mepolizumabe administrado tanto por via intravenosa quanto subcutânea reduziu de maneira significativa a taxa de exacerbações e teve associação com melhora dos marcadores de controle de asma<sup>11</sup>.

Por fim, Bel e cols. estudaram o mepolizumabe com o objetivo principal de avaliar a eficácia em diminuir a dose de corticosteroide. Nesse estudo, 135 participantes

**Tabela 1 -** Resultados de alguns estudos com mepolizumabe

Estudo	VEF <sub>1</sub>	Eosinófilos (Eos)	Exacerbações	Scores
Leckie e cols. 2000 <sup>7</sup>	Sem efeito	↓ Eos no sangue ↓ Eos no escarro	–	Sem efeito
Flood-Page e cols. 2003 <sup>8</sup>	Sem efeito	↓ Eos no sangue ↓ Eos no escarro	–	Sem efeito
Flood-Page e cols. 2007 <sup>9</sup>	Sem efeito	–	–	Sem efeito
Nair e cols. 2014 <sup>10</sup>	↑ VEF <sub>1</sub>	↓ Eos no sangue ↓ Eos no escarro	Diminuição	↑ AQLQ
Haldar e cols. 2009 e 2014 <sup>12,13</sup>	–	–	Diminuição	↑ AQLQ
Estudo DREAM, Pavord e cols. 2012 <sup>14</sup>	–	↓ Eos no sangue ↓ Eos no escarro	Diminuição	–
Ortega e cols. 2014 <sup>11</sup>	↑ VEF <sub>1</sub>	–	Diminuição	↑ AQLQ

foram randomizados para receber 100 mg de mepolizumabe por via subcutânea ou placebo. Aqueles que utilizaram mepolizumabe conseguiram reduzir em até 50% a dose de corticosteroides, enquanto os que receberam placebo não conseguiram nenhuma redução. O grupo mepolizumabe também obteve diminuição no número de crises, mostrando a importância dos eosinófilos na exacerbação da asma<sup>5</sup>.

Reslizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4/k, desenvolvido para neutralizar a IL-5 circulante e prevenir sua ligação aos eosinófilos. É administrado por via endovenosa a cada 4 semanas, com meia-vida de aproximadamente 25 dias<sup>16</sup>. Analisado para o tratamento da asma moderada/grave com eosinofilia, foi associado à redução das exacerbações, maior intervalo

entre as crises, melhora dos parâmetros e *scores*, além de diminuição da eosinofilia nas vias aéreas<sup>5,17</sup>. A Tabela 2 resume alguns estudos realizados com reslizumabe.

Os estudos que avaliaram pacientes com asma eosinofílica moderada-grave evidenciaram benefícios significantes com o uso de reslizumabe na dose de 3 mg/kg por via endovenosa, a cada 4 semanas. São estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados que mostraram melhora dos *scores* de avaliação da doença através de questionários de controle da asma, melhora clínica, aumento de VEF<sub>1</sub> e redução das exacerbações<sup>5,6,16,18,19</sup>.

A chave para o sucesso terapêutico está em selecionar o paciente adequado. A mera presença de eosinófilos no sangue ou escarro talvez não seja o suficiente. Os

**Tabela 2 -** Estudos realizados com reslizumabe

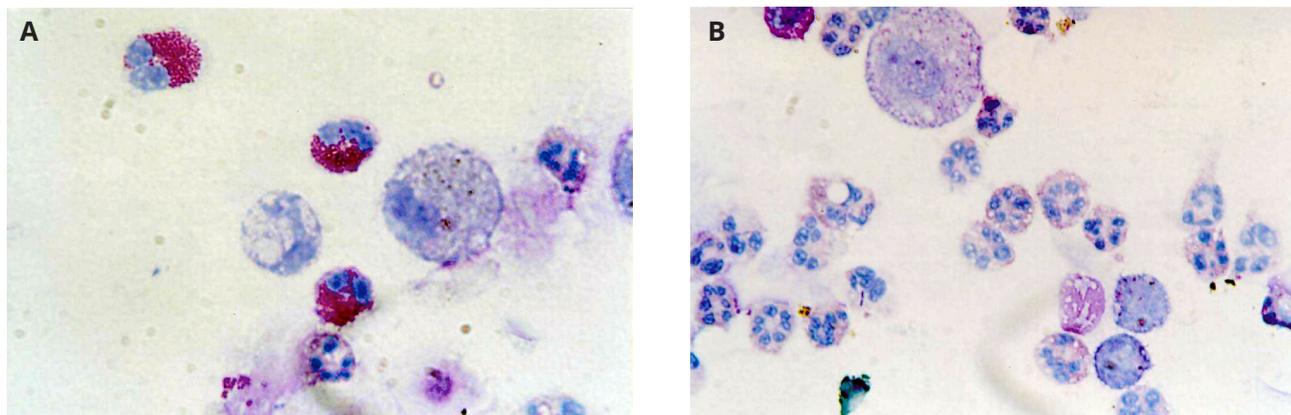
Estudo	VEF <sub>1</sub>	Scores	Exacerbações
Kips e cols. 2003 <sup>16</sup>	↑ VEF <sub>1</sub>	↑ ACQ	–
Bjermer e cols. 2016 <sup>18</sup>	↑ VEF <sub>1</sub>	↑ ACQ	Diminuição
Castro e cols. 2015 <sup>17</sup>	↑ VEF <sub>1</sub>	↑ ACQ	Diminuição

pacientes com maior chance de resposta são aqueles com doença altamente dependente de eosinófilos<sup>15</sup>. Com a seleção do fenótipo de asma eosinofílica, a terapia anti-IL-5 leva a uma redução importante das exacerbações e da dose de manutenção de corticosteroide<sup>4</sup>. Comparado aos possíveis efeitos adversos de tratamentos prolongados usando corticosteroides, a segurança e boa tolerância dos anti-IL-5 torna-os opção terapêutica adicional bem-vinda no arsenal de tratamento para asma grave eosinofílica<sup>4,19</sup>.

Benralizumabe é um anticorpo humanizado, anti-receptor de IL-5, que induz depleção quase completa de eosinófilos de forma direta e rápida. Estudo recente avaliou a eficácia do benralizumabe em pacientes com asma grave, não controlada com tratamento com doses médias a altas de CI mais LABA, e história de duas ou mais exacerbações no ano anterior<sup>20</sup>. Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupos paralelos, de fase 3 (estudo CALIMA), realizado em 303 centros em 11 países, em que foram incluídos pacientes com idades entre 12 e 75 anos. Dois grupos de pacientes do grupo benralizumabe receberam 30 mg por via subcutânea a cada 4 semanas (425 pacientes incluídos) ou a cada 8 semanas (441 pacientes incluídos), respectivamente, e foram comparados ao grupo placebo (440 pacientes incluídos). Pacientes foram também estratificados pela contagem de eosinófilos sanguíneos, de 300 eos/ $\mu$ L ou mais, e menos de 300 eos/ $\mu$ L. O uso de benralizumabe resultou em diminuição significativa das taxas de exacerbações anuais tanto no regime de administração a cada 4 semanas quanto a cada 8 semanas, quando comparadas a placebo. Benralizumabe também aumentou de forma significativa os valores de VEF<sub>1</sub> pré-broncodilator a cada 4 ou 8 semanas, e do

score total de asma, apenas a cada 8 semanas, nesses pacientes. Em conclusão, em estudo clínico de fase 3, benralizumabe diminuiu as taxas de exacerbações de asma em pacientes com asma grave, não controlada, com eosinófilos sanguíneos de 300 eos/ $\mu$ L ou superiores, e foi em geral bem tolerado. Estes resultados reforçam a identificação mais refinada de pacientes que terão chance de ter os maiores benefícios com o tratamento com benralizumabe<sup>20</sup>.

Em nosso meio, Oliveira realizou estudo em 2005 para avaliar se a pulso-terapia mensal com metilprednisolona na dose de um grama (1 g), administrada durante seis meses, seria capaz de promover controle clínico e funcional de pacientes asmáticos graves, corticod dependentes<sup>21</sup>. Todos os 63 pacientes selecionados, adultos maiores de 18 anos, estavam em uso de corticosteroide na dose diária mínima de 20 mg de prednisona (ou equivalente) há pelo menos três meses, ou faziam uso rotineiro de corticosteroide de depósito intramuscular (betametasona), ou ainda apresentavam efeitos colaterais graves relacionados ao seu uso. Após seleção inicial, os pacientes passaram por um período de adaptação de 90 dias, que incluiu o fornecimento sistemático de medicação (CI + LABA e em alguns casos terceira droga controladora) e orientação detalhada sobre técnica de uso de medicamentos inalatórios e sobre a importância da adesão ao tratamento. Aqueles que apresentavam comorbidades foram tratados, a exemplo da prescrição de bloqueador de bomba de prótons nos portadores de doença de refluxo gastroesofágico, de corticosteroide tópico nasal nos portadores de rinite alérgica, de antibióticos e antifúngicos naqueles com infecções associadas, como sinusites e onicomicoses e de antiparasitários,



**Figura 2 -** Aspectos da celularidade do escarro em pacientes com asma grave. **A)** Escarro de paciente asmático grave mostrando presença de eosinófilos. **B)** Escarro de paciente asmático grave mostrando presença marcante de neutrófilos. Visualização com aumento de 100x

nos que tinham protoparasitológico positivo. Pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos do tipo inibidores da enzima conversora de angiotensina e  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos, assim como usuários de AAS e de anti-inflamatórios não hormonais, foram orientados a modificar os esquemas terapêuticos por outras classes de hipotensores e analgésicos. Em paralelo, foi realizado trabalho educativo para controle ambiental de exposição a alérgenos; uso domiciliar de medidor de *peak flow*; preenchimento de diário de sintomas; e fornecido plano de ação individual para exacerbações. De forma interessante, ao final de 90 dias do período de adaptação, apenas 18/63 pacientes (28,5%) selecionados como asmáticos graves corticoides dependentes continuaram atendendo aos critérios de inclusão do estudo, principalmente no que se refere ao uso continuado de corticosteroides sistêmicos, e 17 deles completaram o estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, que avaliou a eficácia de pulsos de metilprednisolona por seis meses. A caracterização fenotípica desses pacientes com asma grave, com idades entre 20 e 73 anos (média 47 anos) que permaneceram sintomáticos e corticoides dependentes mesmo após abordagem sistemática e tratamento otimizado da asma ( $n = 17$ ) revelou que apresentavam elevada percentagem de eosinófilos no escarro, variando de 3% a 62% (média de 21%), quando comparados a indivíduos controle ( $n = 6$ , eosinófilos entre 0% e 2%). Portanto, todos os pacientes apresentavam níveis  $> 3\%$  de eosinófilos, considerados elevados. Dez dos dezessete pacientes tinham eosinofilia sanguínea, com  $> 300$  eos/ $\text{mm}^3$ <sup>21</sup>. Alguns pacientes também apresentaram elevação de neutrófilos no escarro, com valores entre 10% e 90% (média 39,5%), em comparação a indivíduos controle ( $n = 6$ , neutrófilos entre 1% e 47%, média 17%). Três dos 17 pacientes apresentaram neutrófilos no escarro acima de 65%, considerados elevados (Figura 1). A caracterização do fenótipo desses pacientes asmáticos adultos ainda revelou que 13/17 pacientes (76,4%) apresentaram testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos para pelo menos um alérgeno inalante, e que 10/16 (62,5%) tinham IgE total elevada, com níveis acima de 100 UI/mL. Este estudo de Oliveira<sup>21</sup> ilustra claramente que em nosso meio temos pacientes que apresentam fenótipo semelhante aos descritos para pacientes que participaram de *clinical trials* para avaliação de terapia anti-IL-5, e que portanto poderiam se beneficiar com esta forma de tratamento. Além disso, destaca que a avaliação detalhada e o manejo apropriado, incluindo adesão, técnica e cuidados com as comorbidades, são imprescindíveis para a caracterização do fenótipo correto da asma em pacientes que são encaminhados por apresentarem asma grave ao médico especialista em asma, alergista/imunologista ou pneumologista.

Recentemente, os biológicos anti-IL-5 mepolizumabe (Nucala®) e reslizumabe (Cinqair®) foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* FDA nos Estados Unidos. O mepolizumabe (Nucala®) foi aprovado como terapia de manutenção adicional para pacientes com asma grave com idades de 12 anos ou maiores, e com fenótipo eosinofílico. É administrado na dose de 100 mg via subcutânea a cada 4 semanas, e apresentado em ampolas de 100 mg de pó liofilizado para reconstituição. O reslizumabe (Cinqair®) é indicado como terapia de manutenção adicional para pacientes com asma grave, com idades de 18 anos e maiores, e com fenótipo eosinofílico. Cinqair® é para uso endovenoso, na dose de 3 mg/kg, uma vez a cada 4 semanas, em infusão endovenosa por 20 a 50 minutos, sendo as ampolas com solução de 100 mg/10 mL (10 mg/mL) em frascos para uso único. O benralizumabe ainda não foi licenciado pelo FDA.

Atualmente apenas o omalizumabe (Xolair®) é licenciado para pacientes com asma alérgica grave pela ANVISA em nosso meio, entretanto ainda não foi incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, a CONITEC. O omalizumabe tem alta eficácia, comprovada por estudos controlados envolvendo número elevado de pacientes e por metanálises, com nível de evidência A, e segurança demonstrada em adultos e crianças. É licenciado para uso por via subcutânea em crianças de 6 anos de idade ou maiores e adultos, como terapêutica de manutenção adicional naqueles pacientes com asma alérgica grave que permanecem não controlados após as terapias recomendadas na *step 4* da GINA<sup>1</sup>. Em Julho de 2016 foi publicado parecer da CONITEC contrário à incorporação do omalizumabe para o tratamento de pacientes com asma grave não controlada. O Relatório de Recomendação da CONITEC Nº 219 de Julho de 2016, disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Omalizumabe\\_Aasma\\_Grave\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Omalizumabe_Aasma_Grave_final.pdf) descreve de forma detalhada e apropriada uma revisão extensa da literatura realizada, os resultados da Consulta Pública e da Apresentação de Especialistas no plenário da CONITEC. Este documento cita a recomendação do omalizumabe para asma grave não controlada em outros países, pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* NICE nos Estados Unidos, e pelos governos australiano e escocês. Entretanto, dentre as razões para a não incorporação, destaca que as recomendações e uso do omalizumabe por *experts* no Brasil e exterior são diferentes das recomendações em bula, sendo utilizado em nosso meio para pacientes com maior gravidade do que o indicado na bula do produto na prática clínica, quando comparados aos pacientes dos *clinical trials* que demonstraram a eficácia do omalizumabe. Como especialistas em asma, reconhecemos que o uso do omalizumabe deve ser

recomendado mediante protocolo detalhado, com indicação precisa, preferencialmente com aprovação por Centro de Referência para pacientes com asma grave, alinhado com as recomendações da GINA 2016, uma vez que vivemos em um país com recursos financeiros limitados. Pacientes com asma grave em uso de corticosteroide inalatório em altas doses, associado à LABA, e à terceira droga controladora quando possível (tiotrópio, antileucotrienos, teofilina de longa duração), com adesão adequada e técnica correta de uso das medicações inalatórias, excluídas e/ou tratadas comorbidades, que ainda permanecem sem o controle da doença, têm indicação de se associar o omalizumabe, ou outros imunobiológicos (por exemplo, anti-IL-5 para asma grave eosinofílica) quando estes estiverem disponíveis no Brasil.

Neste número do BJA, Costa et al. descrevem de forma detalhada a definição, diagnóstico, diagnóstico diferencial, comorbidades e estratégias de tratamento e monitorização clínica para pacientes com asma grave, incluindo as indicações do uso de biológicos na asma. Trata-se de um trabalho de revisão de literatura e incorporação de experiências do Grupo de Assessoria em Asma da ASBAI, com o objetivo de prover informações atuais em forma de guia prático para o manejo de pacientes com asma grave<sup>22</sup>. Neste documento, os autores enfatizam que, para a correta abordagem de pacientes com asma grave, são imprescindíveis a avaliação adequada da gravidade da asma e do não controle da doença com a terapia padrão nas etapas 4 e 5 da GINA, além da avaliação correta do nível de aderência ao tratamento e ao controle do ambiente, e identificação dos principais fenótipos e comorbidades que impactam o seu controle. Além disso, destacam que a terapia com imunobiológicos para o grupo de pacientes com asma grave, focada em alvos específicos de acordo com o fenótipo e/ou endótipo da doença, já está em prática com o omalizumabe para asma alérgica grave, e foi aprovada recentemente com mepolizumabe para asma eosinofílica pelo FDA nos Estados Unidos, representando uma nova e grande janela de oportunidade para a abordagem dos casos mais desafiadores da doença<sup>22</sup>.

O grande desafio atual é o acesso dos nossos pacientes aos biológicos para asma, que em geral têm custo elevado. Na prática clínica e em Centros de Referência para pacientes com asma grave, este acesso tem sido possibilitado por processo de judicialização na grande maioria dos casos, que resulta em aquisição a custos elevados e tempo longo para o acesso efetivo do paciente a essas medicações. Em futuro próximo, novos biológicos além do omalizumabe, aprovados para o tratamento de pacientes com asma grave em outros lugares do mundo, serão também aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA

no Brasil, e atenção especial deverá ser dirigida às indicações específicas de cada um deles, particularmente considerando o fenótipo da asma em cada paciente.

## REFERÊNCIAS

- GINA. The global initiative for asthma. 2016 GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult-to-control asthma: epidemiology and its link with environmental factors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):397-401.
- O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-8.
- Fainardi V, Pisi G, Chetta A. Mepolizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. *Immunotherapy*. 2016;8(1):27-34.
- Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*. 2015;8:125-34.
- Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(4):135-45.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356(9248):2144-8.
- Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204.
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062-71.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1249-51.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
- Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):921-3.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973-84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
- Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):32.
- Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1655-9.

17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, 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(5):355-66.
18. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 16;150(4):789-98.
19. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(10):1531-9.
20. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  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 Sep 5. pii: S0140-6736(16)31322-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
21. Oliveira FR. Efeito da pulsoterapia mensal com metilprednisolona em pacientes asmáticos graves e corticodependentes. Estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2005.
22. Costa E, Melo JML, Aun MV, Giavina-Bianchi PF, Boechat JL, Wandalsen GF, et al. Guia para o manejo da asma grave. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(5):205-25.