



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

STEVEN LOPES DE SÁ

***Terapêuticas biológicas no tratamento da asma alérgica em
idade pediátrica***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO-BOM
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

JANEIRO/2018

**Terapêuticas biológicas no tratamento da asma alérgica
em idade pediátrica**

Artigo de Revisão

STEVEN LOPES DE SÁ

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

E-mail: steven.lopes@hotmail.com

Índice

Resumo	5
Materiais e Métodos	8
Fisiopatologia da asma	8
Resposta inflamatórias das vias aéreas	9
Epitélio das vias respiratórias.....	9
Mastócitos	10
Eosinófilos.....	10
Macrófagos alveolares e Células dendríticas	11
Neutrófilos.....	12
Linfócitos T	12
Linfócitos B.....	13
Células NKT.....	13
Alterações no músculo liso	13
Alterações na secreção brônquica	13
Hiper-reatividade brônquica.....	13
Remodeling das vias aéreas	14
Fatores de risco	15
Comorbilidades	15
Fenótipos e Endótipos	16
Asma alérgica de início precoce	17
Asma eosinofílica de início tardio.....	17
Asma induzida pelo exercício	18
Asma do obeso	18
Asma neutrofílica.....	18

Asma com obstrução persistente	19
Asma do exacerbador	19
Asma corticorrefratária	19
Terapêutica da asma – tratamento de fundo e de crise	19
Tratamento da asma em idade escolar	20
Tratamento de manutenção	20
Tratamento de crise	25
Tratamento da asma em idade pré-escolar.....	26
Tratamento de manutenção	27
Tratamento de crise	29
Asma severa	30
Terapêutica anti-IgE – Omalizumab.....	34
Terapêutica IL-5 – Reslizumab e Mepolizumab	40
Discussão e Conclusão.....	46
Agradecimentos	50
Bibliografia	51

Resumo

A asma é uma doença crónica que afeta todos os grupos etários, mas com elevada prevalência na infância e adolescência. É considerada a patologia crónica mais prevalente nesta faixa etária sendo responsável por um elevado absentismo escolar.

Os fatores etiológicos e desencadeantes são múltiplos, sendo, no entanto, reconhecida uma forte associação à atopia e à sensibilização a alérgenos ambientais. É igualmente reconhecida a frequente ocorrência simultânea de outras manifestações de alergia, nomeadamente a rinosinusite, conjuntivite e a eczema atópico. A presença de comorbidades são premissas que devem ser valorizadas no contexto da asma alérgica em idade pediátrica.

Tratando-se de uma doença crónica está preconizado a instituição de terapêutica de fundo e de alívio, que deve ser cumprida regularmente de acordo com o grau de gravidade da doença, tendo por objetivo o controlo da asma e a redução do risco futuro. A repercussão negativa na qualidade de vida, o mau controlo sintomático e a recorrência das exacerbações são uma realidade, que deve ser minimizada. O recurso a novas terapêuticas farmacológicas, como a terapêutica biológica, se corretamente instituída em formas mais graves da doença, pode aumentar a eficácia do tratamento e diminuir a incidência de efeitos adversos resultantes das elevadas doses praticadas para o correto controlo da asma.

O objetivo deste artigo de revisão será mostrar, através de uma revisão de artigos científicos já publicados, o impacto que as terapêuticas biológicas preconizadas para o tratamento da asma em idade pediátrica têm no controlo dos sintomas, no número e intensidade de exacerbações, na qualidade de vida e no risco futuro de doentes com esta patologia tendo em consideração a etiopatogenia e co-morbilidades desta doença.

Palavras-chave: “asma”, “tratamento biológico”, “fenótipos”, “endótipos”, “omalizumab”, “mepolizumab” e “reslizumab”.

Introdução

A asma é uma entidade clínica heterogénea, quer em termos da sua apresentação, quer na sua evolução ao longo do tempo. É caracterizada por uma inflamação crónica das vias aéreas e definida, com base na presença de sintomas do foro respiratório, tais como sibilância (comumente designada como pieira), dispneia, opressão torácica e tosse, que variam em intensidade e no tempo e se associam a uma limitação variável do fluxo expiratório. Frequentemente, acompanha-se de um aumento da reatividade brônquica, a que se poderão associar alterações estruturais das pequenas e grandes vias aéreas.^{1,2}

É uma doença de prevalência elevada e crescente em todo o mundo, estimando-se que afete cerca de 300 milhões de pessoas, estando presente em todos os escalões etários, porém é mais prevalente na infância e na adolescência. Em Portugal, estudos epidemiológicos recentes apontam para que a prevalência seja, aproximadamente, de 10%³, estimando-se que afete 12,9% das crianças no grupo etário dos 6 aos 7 anos de idade e 11,8% no grupo dos 13 aos 14 anos de idade⁴. Assim, é considerada a patologia crónica mais prevalente nesta faixa etária, representando um fator limitante para as atividades de vida diária na criança e responsável por uma elevada taxa de morbilidade, tendo consequentemente, um marcado impacto socioeconómico.

O desenvolvimento da asma é influenciado por várias exposições ambientais, em que a predisposição genética do indivíduo, com os seus diferentes polimorfismos, assume um papel determinante na suscetibilidade individual para a doença. Os fatores etiológicos, desencadeantes ou de agravamento são múltiplos, apresentando a asma uma elevada associação com outras manifestações de alergia, tais como a rinosinusite, conjuntivite e eczema atópico. É fundamental apostar na prevenção desta patologia, sendo que a correta identificação destes fatores é imperiosa para o desenvolvimento de estratégias que permitem a prevenção primária

desta patologia e, conseqüentemente, evitar o aparecimento de exacerbações e melhorar o controle dos sintomas supracitados.

Tratando-se de uma doença de evolução crónica é necessário a instituição de um regime terapêutico de fundo e de alívio adequado, de acordo com a gravidade da doença, sendo de manifesta importância o seu cumprimento, a fim de evitar ou reduzir o risco de exacerbações futuras. Os inúmeros progressos científicos e tecnológicos na área da Medicina, permitiram aprimorar o conhecimento acerca dos mecanismos fisiopatológicos da asma, definir vários fenótipos e endótipos para a doença e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visam melhorar o controle das manifestações da doença. Estes avanços no conhecimento da fisiopatologia da asma têm-se refletido no diagnóstico, nas ações terapêuticas, na prevenção, na monitorização da evolução clínica e na definição de fenótipos e endótipos, que nos permite aproximar do conceito de “medicina de precisão”, em que as intervenções terapêuticas e de prevenção sejam cada vez mais dirigidas e adaptadas à resposta “individual” do doente. Um dos progressos a registar, é o desenvolvimento de várias terapêuticas biológicas, que permitem um aumento na eficácia do tratamento já instituído e uma diminuição dos efeitos adversos resultantes das elevadas doses dos agentes terapêuticos “clássicos”, utilizados para o controle da asma.

O objetivo deste artigo de revisão é expor, sistematizar e organizar, através de uma revisão de artigos científicos já publicados, o impacto que as terapêuticas biológicas, preconizadas para o tratamento da asma alérgica em idade pediátrica, têm no controle dos sintomas, no número e intensidade das exacerbações, na qualidade de vida e no risco futuro dos doentes com esta patologia. Não obstante a isso, é pretendido que possa servir de base para estudos subsequentes.

Materiais e Métodos

O conhecimento para a elaboração deste estudo foi obtido através de uma estratégia de pesquisa constituída por duas etapas distintas. Primeiramente, a pesquisa foi realizada através das bases de dados *Pubmed*, *b-on* e *Clinical Key*, com base nos termos médicos: “asma alérgica”, “tratamento biológico”, “fenótipos”, “endótipos”, “omalizumab”, “mepolizumab” e “reslizumab”. Todos os tipos de estudo, publicados nos últimos vinte anos, em língua inglesa, sobre o tema em questão, foram incluídos – meta-análise, revisão sistemática, revisão ou artigos de opinião foram tidos em consideração. Para além disso, foram consultadas as *guidelines* e orientações quer nacionais quer internacionais dedicadas à asma.

Posteriormente, foram obtidos outros estudos através de métodos de pesquisa indiretos, recorrendo a referências dos artigos previamente selecionados.

Fisiopatologia da asma

A asma é uma doença com um elevado componente inflamatório das vias aéreas, tendo uma multiplicidade de células implicadas na sua fisiopatologia. É uma doença que resulta da interação gene-ambiente, tendo sido descritos diferentes fenótipos e endótipos, que condicionam uma heterogeneidade a esta patologia, ou seja, pode manifestar-se através de vários graus de gravidade e responder de forma diferente às medidas terapêuticas instituídas. Estes fatores sustentam a grande amplitude de mecanismos fisiopatológicos que podem estar envolvidos no desencadeamento desta doença. Outros fatores, como a presença de comorbilidades, podem interferir na apresentação clínica da doença e nos mecanismos patológicos da asma.³

Diferentes células participam no processo fisiopatológico da asma. As células estruturais das vias aéreas, como células epiteliais, do músculo liso, endoteliais, fibroblastos e células nervosas, são responsáveis pela produção de diferentes mediadores inflamatórios que culminam no carácter crónico de inflamação desta doença.^{1,3}

Porém, existem outras células, tais como mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos e células dendríticas, que têm diferentes ações no mecanismo fisiopatológico da asma e que serão descritas abaixo.

Resposta inflamatórias das vias aéreas

A inflamação crônica é um achado comum na maioria dos doentes, embora não haja uma relação estabelecida com a intensidade/gravidade dos sintomas. O mecanismo inflamatório mais comum é o alérgico, mas existem outros, não alérgicos, que podem desencadear diferentes apresentações clínicas.^{1,3}

Epitélio das vias respiratórias

O epitélio das vias respiratórias é fundamental para a manutenção da homeostasia das vias aéreas, onde as *tight junctions* (TJ) têm um papel fulcral para a sua integridade. Além deste mecanismo de defesa primário, as células epiteliais produzem inúmeros mediadores que regulam e/ou aumentam o processo inflamatório.⁵

As células epiteliais exibem uma multiplicidade de recetores, como os *proteinase-activated receptors* (PAR) e os *pattern recognition receptors* (PRR), que lhes permitem desenvolver mecanismos de defesa contra possíveis agressores.^{3,5,6}

Estas células, como resposta aos agentes agressores, produzem diferentes mediadores inflamatórios que desencadeiam uma variedade de mecanismos, como o recrutamento local de células inflamatórias, a regulação do tônus das vias aéreas, a regulação da secreção de mucina e a promoção de atividade antiviral e antimicrobiana.³

A secreção da interleucina-25 (IL-25), IL-33 e da *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) pode ser considerado como evento inicial para o desencadeamento da resposta imunoinflamatória do tipo 2, condicionando uma apresentação fenotípica do foro alérgico.^{3,5-7}

Mastócitos

Estas células estão presentes em número elevado, na mucosa respiratória e nas secreções das vias aéreas num indivíduo com asma.³ Os mastócitos expressam uma variedade de recetores, como o FcεRI e o IL-33/ST2. A estimulação do primeiro por parte da imunoglobulina E leva a desgranulação dos mastócitos e à libertação de vários mediadores inflamatórios que promovem a broncoconstrição, a formação de muco e o desenvolvimento de edema na mucosa.^{1,8,9} A ativação destes recetores também favorece a secreção de mediadores pró-inflamatórios, como a IL-4, IL-5, IL-9 e a IL-13, que controlam a síntese de IgE e a diferenciação dos mastócitos e linfócitos Th2, sendo primordiais na inflamação eosinofílica.^{8,9} Nos indivíduos com fenótipo alérgico da asma apresentam níveis elevados dos recetores FcεRI. Este facto ressalta o seu potencial como alvo terapêutico, tendo já sido desenvolvidas terapias biológicas que inibem a interação entre a IgE e o FcεRI.

Estas células desempenham outras ações, como a regulação da cascata inflamatória alérgica e participam no *remodeling* das vias aéreas.³

Eosinófilos

Estas células desempenham um papel primordial na fisiopatologia da asma, sendo a IL-5 fundamental para a sua maturação e diferenciação.¹⁰ Outras moléculas podem estar envolvidas no seu recrutamento, como a IL-13, prostaglandina G2, histamina e eotaxina. O número de eosinófilos, nas vias aéreas, não está somente relacionado com o processo inflamatório, mas também com uma diminuição da função pulmonar e uma hiper-reatividade brônquica. As proteínas presentes nos grânulos dos eosinófilos, como a proteína básica major, a proteína catiónica eosinofílica, a *eosinophil peroxidase* (EPO) e a neurotoxina derivada de eosinófilos, são responsáveis pela broncoconstrição induzida pela ativação das células neuronais e epiteliais. Por outro lado, as citocinas secretadas pelos eosinófilos, TGF-β e TGF-

α , interferem no desenvolvimento do processo fibrótico e na secreção de mucinas, respetivamente.^{5,6,8}

O papel de relevo dos eosinófilos na fisiopatologia da asma está relacionado não só com o início do processo de lesão tecidual, como também no *remodeling* e na apresentação antigénica. A apoptose dos eosinófilos está, assim, associada a uma limitação da inflamação e da lesão dos tecidos. No doente asmático, a apoptose destas células está diminuída, em comparação com o doente saudável, sendo estes valores inversamente proporcionais com a gravidade da situação clínica.^{3,10}

Vários agentes biológicos foram desenvolvidos com o intuito de inibir a sinalização da IL-5, o que revela o papel fundamental dos eosinófilos na manutenção da cronicidade da asma.

Macrófagos alveolares e Células dendríticas

Os macrófagos alveolares são as células em maior número no lúmen das vias respiratórias, podendo diferenciar-se em macrófagos tipo 1 ou tipo 2 consoante os estímulos que recebem. Os macrófagos do tipo 1 estão associados, comumente, à asma não atópica e em alguns fenótipos de asma grave. Por outro lado, os macrófagos do tipo 2 estão associados à asma alérgica.^{1,3,5,7}

Os macrófagos têm a capacidade de sintetizar uma multiplicidade de quimiocinas e citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como aumentar a produção de IL-5 pelos linfócitos T CD4+. Estes dados sustentam o papel fundamental que este tipo de células desempenha no início como na manutenção do processo inflamatório no indivíduo asmático.^{11,12}

Os macrófagos desempenham outra função, como células apresentadoras de antígenos, embora nesta tarefa, as células dendríticas sejam de maior eficácia.

As células dendríticas interagem com as citocinas inflamatórias e desempenham um papel importante na diferenciação dos linfócitos, em Th1 ou Th2. A estimulação dos recetores

TLR condicionam um aumento da motilidade e ativação destas células, que também podem ser ativadas, de forma indireta, por células epiteliais quando estas libertam citocinas inflamatórias (IL-25, IL-33, TSLP ou GM-CSF).¹³

Neutrófilos

Os neutrófilos encontram-se elevados nas vias aéreas e estão associados a fenótipos mais graves da doença. A acumulação destas células resulta da estimulação por parte da CXCL8, que é produzida pelas células epiteliais e pelas próprias células.³

Os neutrófilos secretam diferentes mediadores pró-inflamatórios e podem libertar TNF- β , estando associados a processos de remodelação das vias aéreas.^{14,15}

Linfócitos T

Os linfócitos desempenham um papel marcante na fisiopatologia da asma. A sua ativação está dependente da ativação do CD25, estando relacionado com o grau de gravidade da doença. As células Th2 são responsáveis pela produção de várias citocinas, como a IL-4, IL-5 e a IL-13, que podem induzir a estimulação das células B a produzir IgE. Assim, as citocinas IL-4 e IL-13 promovem o desenvolvimento do processo inflamatório e o *remodeling* das vias aéreas. Como anteriormente mencionado, as citocinas inflamatórias IL-25, IL-33 e TSLP têm um papel fulcral no desenvolvimento da resposta Th2 e, em prolongarem a resposta inflamatória de forma crónica, característica da asma.^{5-8,13}

Porém, existem diferentes padrões inflamatórios não Th2, que parecem estar mais associados a formas graves de asma. Podem estar relacionados com o predomínio de linfócitos Th1, Th9 ou de Th17.^{3,13}

Existem alguns mecanismos de controlo, como as células T reguladoras (Tregs). A ausência ou anomalias do nível de expressão destas células podem resultar numa limitação da tolerância aos alérgenos e, consequentemente, na indução de fenótipos alérgicos ou asmáticos. Estas células são identificadas através da proteína do fator de transcrição *forkhead box P3*

(Foxp3), CD4 e CD25. As células Treg são responsáveis pela supressão de células dendríticas, secreção de IgE e inibição das células Th1, Th2, Th17 e de outros tipos de células.¹⁶

Linfócitos B

Estas células tem uma ação importante na asma atópica. A sua transformação em plasmócitos, num padrão inflamatório Th2, permite a produção de imunoglobulinas como a IgE que se vai acoplar aos mastócitos e basófilos, levando à sua desgranulação e provocando a libertação de mediadores inflamatórios. Podem ser responsáveis pela síntese de IgG e ainda ter função de apresentação de antigénios.^{1,3}

Células *natural killer* - NKT

Estas células são responsáveis por uma elevada produção de citocinas Th1 e Th2 e podem intervir de forma marcada, quer estimulando quer inibindo, a resposta alérgica. O papel que desempenham nesta resposta ainda é controverso, necessitando de mais estudos para descrever as suas ações no mecanismo fisiopatológico da asma.^{3,8}

Alterações no músculo liso

A modulação do tónus das vias aéreas é influenciada, principalmente, pela ativação das células do músculo liso. Estas células, nas vias aéreas dos asmáticos, sofrem processos de hipertrofia e de hiperplasia e participam ativamente no processo inflamatório e de *remodeling*, através da produção de mediadores pró-inflamatórios e da capacidade de migração destas células.^{1,3}

Alterações na secreção brônquica

Como visto anteriormente, a obstrução brônquica está relacionada, de forma estreita, com o aumento da produção de mucinas, nomeadamente a MUC5AC.^{6,8,17}

Hiper-reatividade brônquica

A hiper-reatividade brônquica é uma característica funcional intrínseca da asma. As vias aéreas dos indivíduos asmáticos apresentam maior suscetibilidade a estímulos quando

comparada com os indivíduos saudáveis. Esta hiper-reatividade brônquica pode ser mensurada através de teste de provocação brônquica diretos e indiretos.^{3,5,17}

Os testes de provocação indiretos apresentam maior sensibilidade para os marcadores inflamatórios sensíveis aos efeitos dos corticoides inalados. Por intermédio da estimulação das vias aéreas há a libertação de uma multiplicidade de mediadores broncoconstritores pelas células inflamatórias.

A hipersuscetibilidade aos testes de provocação direta é constituída por um componente “fixo” e outro “variável”, tendo ações nas alterações funcionais e estruturais e no processo inflamatório, respetivamente.^{5,6,17}

Remodeling das vias aéreas

O *remodeling* das vias aéreas é caracterizado por alterações estruturais desencadeadas não só nas pequenas, como também nas grandes vias aéreas, e incluem a perda da integridade epitelial, espessamento da membrana basal, fibrose subepitelial e aumento da massa do músculo liso, que leva a um agravamento da hiper-reatividade brônquica.^{1,3,5,17}

É comumente caracterizado por meio do processo inflamatório crónico, que envolve a ativação de diferentes células inflamatórias e participa no espessamento das vias aéreas, culminando na obstrução e hiper-reatividade brônquica, edema das vias aéreas e hipersecreção de muco.³

A fibrose subsequente ao processo de *remodeling*, é o resultado da deposição de proteínas colagénicas presentes na matriz extracelular pelos fibroblastos. As metaloproteinases estão implicadas no processo fisiopatológico da asma, ao contribuir para o desencadeamento do processo inflamatório, do processo de *remodeling* e na angiogénese e hiperplasia do músculo brônquico.^{5,6,17}

Fatores de risco

Uma multiplicidade de diferentes fatores contribui para um incremento do risco de desenvolvimento de asma. Os fatores de risco ambientais podem ser *indoor* ou *outdoor*. Entre os primeiros, os mais comuns incluem aeroalérgenos (ácaros, barata, fâneros), fumo do tabaco, químicos e outros poluentes ambientais. Outros fatores a ter em conta são os agentes ocupacionais, as infeções respiratórias e os fatores genéticos. Estes últimos podem ser influenciados por múltiplos polimorfismos genéticos.

Comorbilidades

Existem diferentes condições clínicas que se encontram associadas à asma. Entre as mais comuns estão a rinite alérgica, disfunção das cordas vocais, distúrbios de depressão/ansiedade, refluxo gastro-esofágico, síndrome de apneia obstrutiva do sono e a obesidade. Estas podem dificultar o diagnóstico, o controlo dos sintomas e aumentar a taxa de morbimortalidade da asma.

A rinite alérgica tem uma elevada prevalência em indivíduos asmáticos, sendo que 80% dos doentes asmáticos têm rinite alérgica e 10 a 40% dos doentes com rinite têm asma.³ É considerada um fator de risco para o desenvolvimento de asma, sendo que na maioria das vezes, os sintomas de rinite precedem o início dos sintomas de asma. O tratamento da rinite permite melhorar o controlo dos sintomas da asma, levando a uma redução da taxa de morbimortalidade.

A disfunção das cordas vocais pode coexistir ou fazer diagnóstico diferencial com a asma.

Os distúrbios psíquicos, como a depressão ou a ansiedade, podem estar associadas à asma, sendo a ansiedade a mais prevalente entre os indivíduos asmáticos. Estas condições clínicas podem levar a um menor controlo dos sintomas e a uma menor adesão às medidas terapêuticas. Consequentemente, há um aumento da frequência das exacerbações com declínio da qualidade de vida dos doentes asmáticos e aumento do impacto socioeconómico.

A doença do refluxo gastro-esofágico pode ser causa de tosse que, por sua vez, pode precipitar uma agudização da doença.

A síndrome de apneia obstrutiva do sono tem uma prevalência aumentada nos doentes asmáticos, associando-se a um pior controlo dos sintomas por parte dos doentes.

A obesidade constitui um fator de risco para o desenvolvimento da asma, tendo sido já descrito um fenótipo que engloba a asma e a obesidade. A perda ponderal tem mostrado efeitos benéficos no controlo dos sintomas, na diminuição das agudizações e no recurso de medicação nos indivíduos asmáticos.

Fenótipos e Endótipos

O conceito de fenótipo é definido como as características observáveis de um organismo, consequentes da interação entre o genótipo do mesmo e o meio ambiente.¹⁸ Por outro lado, um genótipo é considerado como a via molecular que é responsável pelas características observáveis de um fenótipo, sendo a caracterização de diferentes biomarcadores fundamentais para a definição deste conceito.¹⁸ A asma é uma condição clínica marcada pela heterogeneidade, cujo os avanços científicos e tecnológicos permitiram uma melhoria no conhecimento, englobando diversos fenótipos e genótipos.

No estudo, Wenzel *et al.*¹⁸, com base na idade de início da doença, na resposta terapêutica, no grau de gravidade e no tipo de inflamação, foram agrupados os diferentes fenótipos nos endótipos conhecidos até à atualidade: o endótipo Th2-*hi*, eosinofílico, constituído pelas asma mediadas por mecanismos imunitários Th2, tendo como biomarcadores o FeNO, eosinófilos e a periostina e apresentando resposta à corticoterapia e à terapia com agentes biológicos; e o endótipo Th2-*lo*, não eosinofílico, em que os mecanismos moleculares ainda não são bem esclarecidos, tendo a síndrome metabólica e o aumento do *stress* oxidativo sido definidos como mecanismos fisiopatológicos possíveis.¹⁸

Asma alérgica de início precoce

É o fenótipo mais comumente encontrado, estando intimamente relacionado com os antecedentes pessoais e familiares alérgicos.¹⁹ A coexistência com outras condições clínicas de índole alérgica, como a rinite e a dermatite atópica, é frequente e estão relacionados com diferentes graus de gravidade.^{3,18}

Os níveis de IgE encontram-se elevados na maioria das vezes, o que pode traduzir um processo inflamatório Th2. No entanto, há uma percentagem dos doentes que apresentam níveis reduzidos de IgE e pouca resposta à corticoterapia, o que pode indicar a presença de um desvio do processo inflamatório Th2 para Th1.

Segundo o estudo Wu *et al.*²⁰, existe uma relação direta entre a gravidade da doença, *prick tests* positivos e pior função respiratória.

O processo inflamatório é marcado pela eosinofilia, sendo, frequentemente, responsivo à corticoterapia e/ou agentes biológicos, como o omalizumab.^{3,18}

Asma eosinofílica de início tardio

Este fenótipo tem uma prevalência estimada em 50% dos asmáticos¹⁸, tendo apresentação clínica na idade adulta. O processo inflamatório é do tipo eosinofílico, mas ao invés do anterior, é refratário à corticoterapia. Este fenótipo é associado a condições clínicas como a polipose nasal, sinusite e hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico.³

Um subfenótipo deste grupo, é a asma que pode ser exacerbada pelo ácido acetilsalicílico, que está associada a um início tardio dos sintomas, processo inflamatório eosinofílico e a uma resposta não Th2 mediada à aspirina. Os modificadores dos leucotrienos têm um papel importante na melhoria da função pulmonar e no controlo dos sintomas.^{3,18}

Em termos terapêuticos, este fenótipo é responsivo a agentes biológicos anti-IL-5.¹⁸ A periostina foi apontada como possível biomarcador.

Asma induzida pelo exercício

Este fenótipo é caracterizado pelo início dos sintomas após o exercício. É mais comum em indivíduos que apresentam antecedentes atópicos e uma contagem elevada de eosinófilos no sangue e nos tecidos.

A terapêutica com modificadores dos leucotrienos está associada a um melhor controle dos sintomas neste tipo de fenótipo.

Asma do obeso

A asma apresenta uma elevada prevalência e incidência nos obesos, tendo sido feitos diferentes estudos que evidenciam que a obesidade é um fator precursor da asma.³ Diferentes mecanismos de ação estão a ser associados a esta condição, como a pressão provocada pelo aumento da massa corporal exercida sobre o pulmão, a limitação do volume corrente com a ventilação de menores volumes e a hiperreatividade brônquica.²¹ Para além destes, as adipocinas estão associadas a um estado pró-inflamatório e o contributo da síndrome metabólica para o aumento do *stress* oxidativo, com indução ou agravamento do processo inflamatório.¹⁸

Em termos terapêuticos, verifica-se uma melhoria da sintomatologia com a perda de peso e, tradicionalmente, é um fenótipo responsivo à corticoterapia.

Asma neutrofílica

Uma elevada contagem de neutrófilos está associada a um aumento da gravidade da doença. O processo inflamatório marcado pela presença de linfócitos Th17 está associado a uma elevada contagem de neutrófilos. Os corticosteroides, neste fenótipo, apresentam uma eficácia mais reduzida. Este fenótipo está associado a uma boa resposta a antibióticos do grupo dos macrólidos, que evidenciaram melhorar o controlo dos sintomas e a função pulmonar.

Outros fenótipos descritos na literatura científica estão abaixo, sumariamente, caracterizados.

Asma com obstrução persistente

Este fenótipo é caracterizado por ser o de pior prognóstico. Pode associar-se/sobrepor-se a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), coexistindo ou não com enfisema. O infiltrado inflamatório é misto ou de natureza neutrofílica, estando relacionado com diferentes fatores de risco, como a atopia, os hábitos tabágicos e a asma grave persistente na infância.^{3,21}

Asma do exacerbador

Este fenótipo associa-se a formas mais graves da doença. A função pulmonar pode estar normal com declínio no período das agudizações ou ser caracterizado por um declínio gradual e progressivo. Um estudo realizado pelo consórcio europeu BIOAIR²², indexou a população estudada aos *clusters* elaborados no estudo Moore *et al.*²³. Verificou que os doentes com maior frequência de exacerbações pertenciam ao *cluster* com má função e reversibilidade parcial ou ao *cluster* com asma de início precoce, função normal e com ausência de variabilidade brônquica. O processo inflamatório eosinofílico, elevados níveis de PCR, corticoterapia com altas doses, pior controlo e qualidade de vida são características deste fenótipo.^{3,21}

Asma corticorretratária

Os glicocorticóides, na asma, podem exercer diferentes efeitos, de acordo com os diversos fenótipos: nos indivíduos cortico-sensíveis induzem a apoptose dos eosinófilos, o que culmina na diminuição da IL-5 e da reposta Th2; por outro lado, os efeitos dos corticoides nos indivíduos resistentes podem ser mediados pelas células Th17.^{3,21}

Terapêutica da asma – tratamento de fundo e de crise

As diferentes terapêuticas da asma têm como principais objetivos, a longo prazo, o controlo sintomático da doença, permitindo que o doente não tenha sintomas que possam limitar as atividades da vida diária do doente, e minimizar o risco futuro de exacerbações, limitando a perda de função respiratória e os efeitos adversos dos diversos fármacos prescritos.^{1,2}

Na asma, como em todas as doenças de evolução crónica, as medidas terapêuticas devem ser ajustadas num ciclo contínuo constituído por 3 passos fundamentais: avaliar o diagnóstico, o controlo de sintomas e os fatores de risco; ajustar o tratamento; e rever a resposta terapêutica. Uma parceria entre o profissional de saúde e a pessoa/família do doente é imperiosa, de forma a educar o doente relativamente à doença e os seus fatores de risco e precipitantes, ou seja, transmitir de forma correta e apropriada toda a informação sobre a evolução natural da doença. A educação para a saúde deve englobar o ensino correto sobre as diferentes terapêuticas da asma, isto é, reforçar a aptidão do doente para a técnica inalatória, insistir na importância da adesão à terapêutica, quer farmacológica quer não farmacológica, para o correto controlo da sintomatologia e orientação do doente para a autogestão da história natural da sua doença.¹

Tratamento da asma em idade escolar

Tratamento de manutenção

O tratamento de fundo da asma baseia-se em diversas classes farmacológicas que permitem o controlo da doença, se administrados regularmente, podem diminuir o processo inflamatório das vias aéreas, melhorar o controlo sintomático, reduzir o risco futuro de exacerbações e o declínio da função respiratória. Este tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, após o diagnóstico de asma.²

Os fármacos utilizados no tratamento de controlo da asma são: corticosteroides inalados (beclometasona, budesonido, fluticasona, mometasona), corticosteroides sistémicos (prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, delazacort) antagonistas dos recetores dos leucotrienos (montelucaste, zafirlucaste), β_2 -agonistas de ação longa (formoterol, salmeterol), anticolinérgicos de longa ação (brometo de tiotrópio), metilxantinas (teofilina, aminofilina), anti-imunoglobulina E (omalizumab) e anti-interleucina-5 (mepolizumab, reslizumab).¹⁻³

Os corticosteroides inalados são fármacos anti-inflamatórios de primeira linha da asma. Vários estudos demonstraram que esta classe de fármacos reduz a sintomatologia da asma, melhora a qualidade de vida e a função respiratória dos doentes, reduz o risco futuro de exacerbações, a gravidade dessas exacerbações e o risco de mortalidade da asma. Os efeitos adversos locais mais comuns destes fármacos são a candidíase orofaríngea, disfonia e, ocasionalmente, tosse causada por irritação das vias aéreas superiores.^{1,2}

Os corticosteroides sistêmicos têm como principal indicação a asma severa de difícil controlo (pertencentes ao último degrau da terapêutica de manutenção) e as exacerbações uma vez que esta classe de fármacos limita a progressão destas, reduzindo as idas aos Serviços de Urgência e a mortalidade. O seu uso deve ser limitado e cuidado, devido aos inúmeros efeitos secundários advindos da sua sobreutilização.^{1,2}

Os antagonistas dos recetores dos leucotrienos têm uma ação broncodilatadora variável, reduzindo os sintomas da asma como a tosse, melhorando a função pulmonar e permitindo o declínio do processo inflamatório das vias aéreas e a frequência das exacerbações. Esta classe de fármacos pode estar indicada na asma induzida pelo esforço ou pelo ácido acetilsalicílico, sendo poupadores de corticosteroides. Este fármaco é bem tolerado, tendo poucos efeitos secundários registados.^{1,2,21}

Os β_2 -agonistas de ação longa (LABA) têm como principal mecanismo de ação, um efeito broncodilatador de longa duração. Devem ser prescritos em associação com os corticosteroides inalados, como primeira opção, quando estes falham no controlo da sintomatologia da asma. Nunca devem ser prescritos de forma isolada.¹⁻³

Os anticolinérgicos de ação longa foram introduzidos, recentemente, como terapêutica adjuvante no tratamento da asma moderada a severa. A sua prescrição de forma isolada deve ser evitada.^{1,2}

As metilxantinas têm um efeito broncodilatador e imunomodulador, porém têm um efeito terapêutico modesto. Podem ter um papel importante em associação, particularmente, com os corticosteroides, embora, raramente, sejam uma opção de primeira linha.¹

A terapêutica biológica com anti-imunoglobulina E é um recurso considerado para doentes (>6 anos de idade) com asma alérgica grave e persistente, com contagens elevadas de imunoglobulina E, que não respondem ao tratamento com corticosteroides (inalados e/ou sistémicos) e LABA ou que necessitam de doses elevadas destes para o controlo da sintomatologia. Os doentes são beneficiados uma vez que esta opção terapêutica reduz a frequência das exacerbações, a dose necessária de corticosteroides, com uma melhoria marcada da qualidade de vida e do controlo da sintomatologia.^{1,24}

Outra opção biológica, é o tratamento com recurso a anticorpos anti-interleucina-5. É considerado nos doentes (>12 anos nos Estados Unidos e >18 anos na Europa) com asma eosinofílica severa, que não respondem ao tratamento com corticosteroides (inalados e/ou sistémicos) e LABA ou que necessitam de doses elevadas destes para o controlo da sintomatologia.^{1,25}

A avaliação do controlo da asma é feita com base em critérios clínicos (sintomatologia diurna/noturna, limitação das atividades de vida diária e a necessidade de utilização de medicação de alívio) e de função respiratória (volume expiratório forçado no primeiro segundo/FEV₁ ou débito expiratório máximo/PEF). Esta avaliação, deve ser feita com base nas últimas quatro semanas e classifica a asma em três níveis consoante os critérios acima mencionados: controlada, parcialmente controlada e não controlada.

O tratamento desta patologia encontra-se, assim, estratificado em diferentes degraus, consoante a gravidade do quadro clínico e o grau de controlo da sintomatologia.

No degrau 1, a sintomatologia de carácter diurno é rara, os despertares noturnos estão ausentes, assim como as exacerbações no último ano e a função pulmonar está preservada.

Assim, para este nível as opções terapêuticas são um broncodilatador de ação curta (SABA) e, se necessário, considerar uma dose baixa regular de corticosteroides inalados. Outras opções terapêuticas podem ser utilizadas como alternativas ao SABA, tais como agentes anticolinérgicos, um SABA de formulação oral ou teofilina de ação curta.¹⁻³

Os doentes têm como indicação para iniciar dose baixa de corticosteroides inalados (degrau 2), caso apresentem uma das seguintes situações: sintomatologia de asma presente mais do que uma vez num mês; despertares noturnos causados pela asma mais do que uma vez mensalmente; e qualquer sintoma de asma ou fator de risco para exacerbações. Como alternativas, podemos considerar o recurso aos antagonistas dos leucotrienos e em adolescentes a associação entre um corticosteroide e um LABA.¹⁻³

No caso de a sintomatologia estar presente na maioria dos dias, com os despertares noturnos a serem cada vez mais frequentes numa semana e principalmente se estiverem presentes fatores de risco para exacerbações (degrau 3) está indicado, em adolescentes, uma associação entre uma dose baixa de corticosteroides inalados e um LABA como terapêutica de controlo, com um SABA como terapêutica de alívio ou uma combinação entre uma dose baixa de corticosteroide inalado e o formoterol como terapêutica de manutenção e de alívio. Como alternativas podemos utilizar uma dose moderada de corticosteroides inalados, adicionar um antagonista dos recetores dos leucotrienos ou doses baixas de teofilina a doses baixas dos corticosteroides inalados. Nas crianças (6-11 anos), a primeira opção terapêutica é uma dose moderada de corticosteroides inalados e em situações de crise o recurso a um SABA.¹⁻³

Se a apresentação sintomatológica inicial de asma nos doentes for acompanhada de uma exacerbação (degrau 4), a primeira opção terapêutica nos adolescentes é a utilização de doses baixas de corticosteroides inalados, com formoterol, como tratamento de controlo e de crise ou a associação entre uma dose moderada de corticosteroides inalados e um LABA, com recurso a um SABA em situações de crise sintomática. Como alternativas, nos adolescentes, o

brometo de tiotrópio como terapia adjuvante, antagonista dos recetores dos leucotrienos em associação com o corticosteroide inalado e um LABA ou em alternativa ao LABA e a teofilina. As crianças (6-11 anos) devem ser referenciadas e aconselhadas para um centro especializado. Nos doentes com rinite alérgica e alergia aos ácaros, na presença de exacerbações, podemos recorrer à imunoterapia alérgica sublingual, junto ao corticosteroide inalado.¹⁻³

No último degrau (degrau 5), o doente deve ser referenciado e aconselhado para um centro especializado no tratamento da asma severa e ponderar terapêuticas biológicas, como a anti-Ig E e a anti-IL-5, ou recurso a técnicas de termoplastia dos brônquios, vacinação contra o vírus *Influenza*, imunoterapia sublingual ou subcutânea ou vitamina D.^{1,3}

Os doentes devem ser reavaliados dois a três meses após o tratamento inicial, de forma a avaliar a resposta às opções terapêuticas. Após esse período, os doentes com asma devem ser monitorizados a cada três a doze meses consoante a situação clínica. Após uma exacerbação da sintomatologia da asma, os doentes devem ser reavaliados após uma semana, de forma a ajustar o esquema terapêutico.^{1,2}

Nas situações em que os doentes não responderem como esperado ao tratamento inicial, após dois ou três meses, deve-se ponderar a subida de degrau no esquema terapêutico. É de extrema importância, avaliar a adesão à terapêutica, a técnica inalatória e os fatores de risco modificáveis e, só após estarem asseguradas estas situações ponderar subir para o próximo degrau do esquema terapêutico. Pelo contrário, nos doentes que respondem como esperado, três meses após o tratamento inicial, devemos ponderar reduzir as doses do esquema terapêutica, a fim de encontrar uma dose que seja ideal para o doente controlar a sintomatologia. Devemos assegurar que o doente continua o tratamento de manutenção, com o intuito de controlo dos sintomas, melhoria na qualidade de vida e de redução do risco de futuras exacerbações.¹⁻³

Não obstante à importância do tratamento farmacológico, as medidas terapêuticas não farmacológicas, como a cessação tabágica, a evicção do fumo do tabaco e de exposições

ocupacionais, a atividade física, alertar para os fármacos que poderão interagir com a evolução natural da doença, hábitos alimentares corretos, perda de peso, imunoterapia contra alérgenos, cinesiterapia e evitar a exposição a poluentes, fatores de risco e ao frio, são fundamentais para alcançar os objetivos traçados aquando da prescrição do tratamento de manutenção.¹

Tratamento de crise

Agudização ou exacerbação da asma é definido, como um agravamento agudo ou subagudo dos sintomas e da função pulmonar em relação ao estado basal do doente ou, em alguns casos, por episódio inicial da doença que requer tratamento urgente e imediato.¹

O tratamento destas situações deve ser considerado como um processo contínuo, que se inicia com o auto tratamento do doente no domicílio de acordo com o esquema terapêutico prescrito pelo médico até ao tratamento ao nível dos cuidados de saúde primários ou no Serviço de Urgência hospitalar. De forma a assegurar a continuidade deste processo, é fundamental que o doente reconheça a sintomatologia das exacerbações da asma, as opções terapêuticas a que deve recorrer no caso de presença desses sintomas e em que situações deva recorrer aos Serviços de Saúde.²

Nos Serviços de Saúde devem ser iniciados, de imediato, terapêutica com um SABA e oxigenoterapia.

Aquando a alta do doente, o esquema terapêutico deve ser ajustado e revisto de forma a definir o início da medicação de controlo, ponderar a subida de degrau terapêutico durante duas a quatro semanas e reduzir a medicação de alívio sintomático para quando necessário. O doente deve ser reavaliado uma semana após o episódio de agudização da asma, para consideração dos sintomas, fatores de risco para próximas exacerbações, corrigir e assegurar a correta execução da técnica inalatória e estimular a adesão ao plano terapêutico.¹⁻³

Tratamento da asma em idade pré-escolar

A asma é a doença crónica mais comum nesta faixa etária e a principal causa de morbidade infantil, que é mensurada através das faltas escolares, presença de manifestações clínicas recorrentes, idas ao Serviço de Urgências e internamentos. Os antecedentes pessoais e familiares de atopia estão presentes na maioria dos doentes com idades inferiores a três anos. A sibilância recorrente é particularmente comum nos doentes com idades inferiores a cinco anos e está frequentemente associada a infeções do trato respiratório superior, nomeadamente de etiologia viral. Contudo, a sibilância é uma condição heterogénea, e nem todos os casos em que existe sibilos é sinónimo de asma. O diagnóstico de asma nesta faixa etária nem sempre é de fácil execução, tornando a decisão terapêutica difícil.^{1,3}

O tratamento da asma nesta faixa etária específica tem como principais objetivos: o controlo da sintomatologia de forma a reduzir a morbidade, permitindo um normal desenvolvimento social e físico; e minimizar o risco de futuras exacerbações, mantendo uma adequada função pulmonar e reduzindo os efeitos adversos do esquema terapêutico prescrito.¹

No grupo pediátrico e nesta idade em concreto, há que prestar atenção às expectativas e objetivos dos pais, para além dos objetivos terapêuticos traçados pelo médico. Assim, o tratamento da asma deve culminar num ciclo contínuo composto por uma avaliação inicial, ajuste terapêutico, avaliação da resposta ao respetivo esquema farmacológico e não farmacológico. A educação para a doença das crianças e dos pais é fundamental, englobando o treino correto da técnica inalatória, o encorajamento para a adesão terapêutica e à monitorização de possíveis sintomas por parte dos pais/educadores.¹

Definir um estado ótimo de controlo da sintomatologia, nas crianças pertencentes a esta faixa etária, pode vir a ser problemático, uma vez que o controlo está dependente da avaliação dos progenitores e dos educadores e da sua perceção em relação aos sintomas. Um teste foi elaborado pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) com o intuito de facilitar a

mensuração do controlo sintomático, nos doentes abaixo dos quatro anos de idade, que tem por base a resposta a algumas questões acerca do estado da criança nas quatro semanas anteriores.¹

Um mau controlo sintomático da asma está associado a uma maior probabilidade de ocorrer uma agudização. Este facto não deve conduzir a uma tentação de sobremedicação de forma a permitir o controlo sintomático. O esquema terapêutico deve ser o mais adequado possível e na menor dose permitida, de forma a otimizar o controlo sintomático e minimizar o risco de futuras exacerbações. O peso das crianças deve ser mensurado e comparado com o ano anterior, assim como a velocidade de crescimento, que pode ser menor nos primeiros dois anos após o tratamento com corticosteroides inalados.¹

O controlo dos sintomas da asma pode ser conseguido através de uma parceria entre o profissional de saúde e a criança/pais. A intervenção farmacológica tem um maior peso na obtenção do controlo sintomatológico, mas deve ser adjuvado por outras intervenções não farmacológicas como a educação relativa à doença, a adequação da técnica inalatória, a estimulação da adesão terapêutica e evicção de fatores precipitantes e de risco para a asma. Não obstante, não devemos esquecer que o esquema terapêutico deve ser individualizado e personalizado, tendo atenção às particularidades do doente (resposta a tratamentos prévios, preferências das crianças e dos progenitores).^{1,3}

Tratamento de manutenção

Como no tratamento para as crianças em idade escolar, o tratamento desta faixa etária, é baseado nos sintomas, no risco de crise, nos efeitos secundários e na avaliação da resposta inicial. O tratamento assume um carácter dinâmico e a criança deve ser reavaliada a cada três meses após instituição do esquema terapêutico.

Para as crianças com episódios recorrentes de sibilância (degrau 1), o tratamento deve assentar na prescrição de um SABA por via inalatória até que os sintomas não se encontrem

presentes. Os broncodilatadores orais não são recomendados uma vez que estes têm um mecanismo de ação mais lento e um maior risco de produzir efeitos secundários, comparativamente aos broncodilatadores por via inalatória. Nas crianças com sibilância associada a infeções virais, que o tratamento com um SABA não é suficiente para o alcance do controlo sintomático, pode ser iniciado de forma intermitente um corticosteroide inalado.^{1,3}

Nas crianças com sintomatologia consistente de asma e mau controlo desta ou na presença de clínica duvidosa de asma, em que os sibilos são encontrados de forma frequente (de grau 2) deve ser iniciado a administração diária de uma dose baixa de corticosteroide inalado, com a possibilidade de recurso a um SABA em situações de agudização dos sintomas. Este esquema terapêutico deve ter uma duração mínima de três meses e ser reavaliado após este período de forma a aferir o controlo sintomatológico dos sintomas. Como alternativa, podemos optar pela administração diária de um antagonista dos recetores dos leucotrienos, embora não haja evidência científica que este fármaco reduza o número de hospitalizações e a necessidade de recurso a corticosteroides orais. Este fármaco está indicado nas situações de sibilância associada a infeções virais recorrentes e na asma induzida pelo exercício.^{1,3}

Se após três meses de tratamento com o esquema terapêutico acima mencionado, o controlo sintomático ainda não foi conseguido, devemos avaliar se a asma está corretamente diagnosticada, assim como a execução da técnica inalatória e inquirir acerca da adesão ao esquema terapêutico e de eventuais fatores de risco ambientais (alergénios e exposição ao fumo do tabaco). Após verificação destes critérios, podemos ponderar a subida da dose do corticosteroide inalado (baixa para moderada – dobrar a dose anteriormente prescrita). Como alternativa, podemos adicionar um antagonista dos recetores dos leucotrienos à dose inicial do corticosteroide inalado.^{1,3}

Nos casos em que reside dúvida acerca do controlo sintomatológico (de grau 4), devemos reavaliar a assertividade do diagnóstico, da técnica inalatória e da adesão ao esquema

terapêutico. Após a reavaliação, devemos referenciar e aconselhar a criança a um centro especializado, se o controlo dos sintomas permanecer pobre e as agudizações persistirem ou seja observado/suspeito a presença de efeitos secundários advindos do esquema terapêutico. Como alternativa, podemos ponderar a subida da dose do corticosteroide inalado até que o controlo sintomático seja favorável, adicionar um antagonista dos recetores dos leucotrienos ou teofilina ou uma dose baixa de um corticosteroide oral por um curto período e adicionar um corticosteroide inalado, de forma intermitente, ao esquema de manutenção inicial quando maior risco de agudização.^{1,3}

Não obstante, a escolha do inalador deve ser a mais ajustada à idade da criança (crianças com menos de cinco anos deve ser usado um dispositivo com câmara expansora e nos doentes com menos de quatro anos este dispositivo deve ser utilizado com máscara facial, enquanto os de idade superior podem usar uma peça bucal), a posologia deve ser a mínima possível de forma a assegurar o bom controlo dos sintomas. A educação relativamente à doença e as medidas de evicção de irritantes ambientais e de alérgenos são fundamentais. Após um bom controlo dos sintomas por um período de três a seis meses, podemos ponderar a descida de degrau terapêutico.^{1,3}

Tratamento de crise

Uma exacerbação ou agudização da asma numa criança com menos do que cinco anos, é definida como uma deterioração subaguda ou aguda do controlo sintomático que é suficiente para causar incómodo ou risco de doença, que necessita de uma visita aos cuidados de saúde ou requer tratamento com corticosteroides sistémicos.^{1,3}

O objetivo principal deste tratamento é proporcionar suporte educacional e terapêutico para que as exacerbações não resultem em idas ao Serviço de Urgência.¹

O tratamento inicial de uma exacerbação deve ser iniciado o mais precocemente possível, de preferência no domicílio. Os progenitores ou os educadores devem saber

reconhecer um agravamento da sintomatologia da asma e iniciar o respetivo tratamento, assim como reconhecer quando é severo e necessário recorrer ao Serviço de Urgência.

O tratamento inicial tem por base o recurso a um SABA, 200 µg de salbutamol ou equivalente, por via inalatória (utilizando o dispositivo adequado para a idade correspondente) e a criança deverá ser reavaliada a cada vinte minutos. Pode ser repetido até duas vezes num intervalo de vinte minutos, se necessário. A criança deve ser observada por um profissional de saúde se for necessário repetir a terapêutica acima referida mais do que seis vezes num dia para alívio dos sintomas ou caso a criança não recupere após vinte e quatro horas do início do quadro clínico.¹

As indicações para a transferência, de imediato, das crianças com idade inferior a cinco anos para o hospital são: crianças incapazes de beber ou falar; cianose; retração subcostal; saturação de oxigénio <92% em ar ambiente; hipofonese/ausência de sonoridade à auscultação pulmonar; ausência de resposta à inalação de um SABA por seis vezes num período de uma a duas horas; persistência de taquipneia após três inalações de um SABA, mesmo que a criança demonstre outros sinais de melhoria clínica; e ambiente social que impeça o tratamento agudo da doença ou se os progenitores/educadores mostrarem incapacidade para atuar nas situações de agudizações de asma no domicílio.³

Antes de efetuar a alta ao doente, devemos assegurar que existem condições, a nível do domicílio, de forma a manter o tratamento de alívio conforme necessário e ajustar o esquema terapêutico de manutenção (se iniciados corticosteroides orais, estes devem ser mantidos durante três a cinco dias). O plano terapêutico deve ser fornecido, por escrito aos progenitores e a reavaliação do doente deve ser programada num período de um a sete dias após a alta.¹

Asma severa

Como já foi dito anteriormente, a asma é uma doença com um grande impacto na saúde, quer em termos de morbilidade e encargos económicos associados, quer em termos de

mortalidade. De forma intuitiva, a gravidade da doença será um fator determinante na dimensão desse impacto.²⁶

A Organização Mundial de Saúde definiu asma severa, como uma condição que engloba três diferentes componentes: “asma severa não tratada” (asma não controlada por falha no diagnóstico, falta de acesso a cuidado de saúde ou à medicação necessária), “asma severa difícil de tratar” (asma sem resposta às terapêuticas por razões de adesão ao tratamento, medicação incorreta, inapropriada ou por outras razões) e “ asma severa resistente ao tratamento” (asma controlada apenas com a terapêutica de degrau mais elevado recomendado ou que apesar desta terapêutica se mantém não controlada).²⁷ A *European Respiratory Society/ American Thoracic Society* (ERS/ATS), definiu asma severa como a condição que requer terapêutica com uma dose elevada de corticosteroides inalados e uma segunda medicação de controlo (e/ou corticosteroides sistêmicos) para prevenir que a asma se torne não controlada ou que se mantenha não controlada apesar desta terapêutica²⁸. Nas *guidelines* de 2017 da GINA¹, restringiu o conceito de asma severa, como os pacientes que têm asma refratária à terapêutica e aqueles em que a resposta ao tratamento das comorbilidades é incompleta.¹ Assim, o diagnóstico de asma severa implica a exclusão de um diagnóstico incorreto de asma, de uma má execução da técnica inalatória, assim como da adesão à terapêutica, da presença de comorbilidades e da exposição contínua a fatores de risco e precipitantes de asma.

A asma severa, atinge cerca de 5-10% dos doentes asmáticos²⁸ e está associada a uma redução da qualidade de vida. O mau controlo dos sintomas, traduz-se por uma elevada taxa de morbilidade, um aumento das idas e internamentos nos Serviços de Saúde e dos custos associados com a doença. Corrobora um maior risco de agudizações com gravidade crescente, apesar do tratamento farmacológico com elevadas doses e, consecutivamente, um maior risco de iatrogenia.³

A identificação de diferentes fatores que influenciam a evolução e a persistência da asma grave, como a genética, a exposição a alérgenos, a coexistência de comorbidades e a adesão à terapêutica, permitem o desenvolvimento de estratégias para a evicção destes, de forma a que o controlo da situação clínica seja alcançado.³

A asma é uma condição clínica heterogénea, que não se apresenta de forma uniforme, isto é, apresenta-se através de quadros clínicos, evolução, resposta à terapêutica e características fisiológicas variáveis. Assim, paralelamente à inovação tecnológica e científica, há uma tentativa de definir vários fenótipos e endótipos desta doença, com o intuito principal de individualização/personalização das terapêuticas, de forma a melhorar e a adaptar a eficácia das terapêuticas propostas a cada doente.

Perante um doente com asma severa, o dever de um profissional de saúde é, primeiramente, confirmar o diagnóstico de asma, identificar eventuais fatores que possam estar a impossibilitar o controlo dos sintomas e, por fim, caracterizar, ou seja, identificar e definir um fenótipo, com o objetivo da prescrição de um esquema terapêutico o mais adaptado possível ao doente.^{1,28}

Devido a esta heterogeneidade, diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos como explicação para o desenvolvimento de asma severa. A complexidade de moléculas presentes na patogénese desta doença é um objeto de estudo de diversas equipas de investigação, de forma a clarificar e a desenvolver novos alvos terapêuticos com o objetivo de controlar a história natural da doença.

Assim, diversas terapêuticas estão indicadas para o tratamento da asma severa, mas é de extrema importância que o doente seja referenciado para um centro especializado, de forma a ser elaborado um plano terapêutico individualizado – de grau 5. Como está inerente à definição de asma severa, os doentes estão sujeitos a terapêuticas com doses elevadas de corticosteroides inalados e broncodilatadores de longa ação. Esta deverá ser otimizada, porventura, até com

doses mais elevadas de corticosteroides inalados das que estão recomendadas. Se esta terapêutica não permite o controlo da doença, deverão ser associados um ou mais fármacos de diferentes classes farmacológicas.^{28,29}

Os anticolinérgicos de longa duração de ação têm evidenciado eficácia na melhoria da função pulmonar e na redução do número de exacerbações; a teofilina também pode ser utilizada, embora a eficácia seja mais limitada; os leucotrienos partilham do mesmo cenário em termos de eficácia, exceto no caso de asma com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico, em que se evidenciam resultados prometedores.³⁰

Outra alternativa, é a utilização de corticosteroides sistémicos orais, embora o momento ideal para o início desta terapêutica ainda não está bem esclarecido. Os efeitos adversos advindos desta classe farmacológica devem ser vigiados de forma rotineira, bem como a adoção de medidas preventivas adequadas, nomeadamente a prevenção da osteoporose de etiologia iatrogénica. O tratamento da asma severa, com base na contagem de eosinófilos presentes na expetoração, em centros especializados, permite ajustar a dose de corticosteroides e diminuir a frequência das exacerbações.^{28,29}

Medidas não farmacológicas poderão ser tentadas como o recurso à termoplastia dos brônquios, embora mais estudos são necessários de forma a esclarecer os efeitos, a eficácia e a segurança a longo prazo desta forma de tratamento.^{1,28}

Com base nos progressos registados no conhecimento do mecanismo fisiopatológico e na definição de diferentes fenótipos e endótipos da doença, permitiram o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos direcionados para os componentes da resposta pró-inflamatória. Existem diversos agentes biológicos em estudo para o tratamento da asma severa, estando somente aprovados moléculas pertencentes às classes terapêuticas de anti-imunoglobulina E (anti-IgE) e anti-interleucina-5 (anti-IL-5). O primeiro passo foi dado com o omalizumab (agente anti-IgE), embora outros agentes como o mepolizumab e o reslizumab já tenham sido

aprovados pelas diferentes instituições farmacológicas mundiais. Outras moléculas biológicas aguardam evidência que permita a sua inclusão no tratamento da asma grave.³¹

Assim, é de esperar que a evolução científica conduza a terapêuticas mais individualizadas, que permitam a melhor eficácia clínica no controlo da sintomatologia, com o menor número de efeitos secundários possível.

Terapêutica anti-IgE – Omalizumab

Os níveis de imunoglobulina E (IgE) encontram-se elevados nos indivíduos com asma alérgica e estão associados ao início de sintomas alérgicos.^{3,32-34} A IgE, produzida pelos plasmócitos, induzidos pelo ambiente inflamatório Th2, interagem com os mastócitos e basófilos. Esta interação promove a desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios. A cascata inflamatória pode ser ativada pela ligação da IgE com os FcεRI e CD23, recetores de alta e baixa afinidade, respetivamente, que estão presentes na membrana dos mastócitos, basófilos e de células dendríticas^{3,33,34}. A presença de altos níveis de IgE pode suprarregular expressão de recetores FcεRI na superfície das células anteriormente mencionadas. Assim, a IgE foi reconhecida como um componente essencial para a indução da cascata inflamatória e subsequentemente promoveu o desenvolvimento de novos agentes biológicos que tencionam neutralizar a ação desta molécula no desenvolvimento do processo inflamatório.

O anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizaumab, foi o primeiro agente biológico a ser aprovado, em 2003, pela *US Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento de adolescentes e adultos (≥ 12 anos) com asma moderada a severa, com *prick test* positivo ou com reatividade contra alérgenos e que apresentassem, persistentemente, sintomatologia não controlada com o uso de corticosteroides inalados.³⁵ Consequentemente, em 2006, foi aprovado pela *European Medicine Agency* (EMA), em doentes com idade superior a doze anos que apresentassem sintomatologia de asma não controlada através de corticosteroides e LABA.³⁶ A recomendação para o uso em idades pediátricas (≥ 6 anos) foi aprovada em 2009 e 2016, pela

EMA e FDA, respetivamente.^{35,36} Em resumo, o omalizumab está indicado, a fim de melhorar o controlo da sintomatologia severa e persistente em doentes asmáticos com idade superior a seis anos, que apresentem um *prick test* positivo, uma função pulmonar reduzida, sintomas diurnos ou despertares noturnos e múltiplos episódios de exacerbações prévias apesar do tratamento com corticosteroides e LABA.²⁴

Omalizumab é um anticorpo monoclonal recombinante, que se liga especificamente à IgE circulante. Este anticorpo liga-se à região Cε3 da IgE livre que, consecutivamente, inibe a ligação de alta afinidade entre esta imunoglobulina e o recetor FcεRI dos mastócitos e basófilos. Assim, a redução da concentração de IgE livre diminui a expressão dos recetores FcεRI e CD23, e desse modo interrompe o desenvolvimento da cascata inflamatória, a desgranulação e libertação de variados mediadores inflamatórios e a apresentação antigénica dos alérgenos. Adicionalmente, para além da redução dos níveis de IgE, a produção de IgE pode ser limitada e/ou prevenida.³⁷⁻⁴²

Omalizumab é administrado subcutaneamente de duas em duas ou de quatro em quatro semanas. A posologia é determinada através da concentração sérica de IgE prévia ao início do tratamento e do peso do doente.²⁴

A eficácia clínica é avaliada através de diferentes parâmetros como a diminuição dos episódios de agudizações da asma, na redução dos níveis de IgE, nas mudanças nos testes de função pulmonar, na redução do uso de medicação para a asma, no controlo sintomático da doença, na diminuição do recurso aos Serviços de Saúde, no bem-estar dos doentes asmáticos e nas questões de tolerância e segurança do omalizumab.

Em 2001, Milgrom *et al.* avaliou a eficácia do omalizumab no tratamento da asma moderada a severa, bem controlada com o recurso a corticosteroides inalados, em 334 doentes asmáticos dos 6 aos 12 anos. Após 28 semanas, verificou-se uma diminuição na dose dos corticosteroides inalados e/ou suspensão da medicação corticosteroide inalatória, sem prejuízo

do controlo da sintomatologia, num grupo maior de doentes medicados com omalizumab. A frequência dos episódios de agudizações diminuiu nos doentes sujeitos a tratamento biológico, assim como o recurso aos Serviços de Saúde.⁴³ Esta terapêutica demonstrou efeitos positivos em questionários de qualidade de vida relacionados com a asma.⁴³ A eficácia demonstrada anteriormente foi mantida a longo prazo.⁴⁴ Os níveis séricos de IgE livre foram reduzidos após o tratamento com omalizumab.^{43,44}

Humbert *et al.*⁴⁵, através de um estudo internacional, *INNOVATE*, analisou os efeitos do omalizumab em 419 doentes com sintomatologia não controlada, apesar doses altas de corticosteroides mais LABA, durante 28 semanas. Os indivíduos submetidos a omalizumab, demonstraram uma diminuição da frequência das exacerbações assim como as idas aos Serviços de Saúde por esse motivo. Os questionários de qualidade de vida relativamente à asma reportaram resultados positivos.

Campbell *et al.*⁴⁶, em 2008, desenvolveu um estudo retrospectivo onde comparou 34 indivíduos com asma moderada a severa e 65 doentes asmáticos de ligeira gravidade, dos 6 aos 18 anos, sujeitos a omalizumab. O uso de medicação para controlo dos sintomas foi reduzido assim como os níveis de IgE. O controlo dos sintomas foi melhorado e a função pulmonar também.

Lanier *et al.* estudou os efeitos do tratamento biológico em 627 doentes dos 6 e os 12 anos, com asma severa a moderada, mas que não se encontrava controlada com o recurso a corticosteroides inalados e outro fármaco para o controlo dos sintomas. Verificou-se a diminuição do número de exacerbações e o controlo dos sintomas por parte dos doentes (avaliados através de questionários acerca dos sintomas relacionados com a asma) demonstrou resultados positivos. Não se observou diferença estatisticamente significativa em termos de diminuição no uso de medicação para alívio dos sintomas e em melhorias nos questionários de qualidade de vida relacionados com a asma.⁴⁷

Brusselle *et al.*⁴⁸, delineou um estudo de forma a analisar os efeitos da terapêutica com omalizumab, em 158 doentes, dos 12 aos 83 anos, com asma severa e persistente, em que os episódios de exacerbações tenham sido frequentes no último ano. Após 16 semanas do início do tratamento, a terapêutica biológica demonstrou uma melhoria em todos os parâmetros avaliados, como o controlo dos sintomas, a função pulmonar, questionários de qualidade de vida relativos à asma e o número de agudizações. Às 52 semanas, os resultados positivos mantiveram-se nos indivíduos submetidos à terapêutica biológica.

O estudo *ICATA*, avaliou 419 indivíduos com asma severa e persistente, dos 6 aos 20 anos, durante 60 semanas. Demonstrou uma diminuição na frequência das exacerbações, na dose de corticosteroides inalados necessários para manter o controlo sintomático e recurso aos Serviços de Saúde. O controlo dos sintomas por partes dos doentes (avaliados através de questionários acerca dos sintomas relacionados com a asma) demonstrou resultados positivos.⁴⁹

Milgrom *et al.* e o estudo *ICATA* não demonstraram resultados estatisticamente significativos na melhoria da função pulmonar dos doentes, avaliada através de espirometria.^{43,49}

Steiss *et al.*⁵⁰, em 2012, monitorizou os níveis de IgE durante 12 a 60 meses, num total de dez doentes asmáticos dos 8 aos 17 anos. Os níveis de IgE foram reduzidos após o início da terapêutica com omalizumab assim como o número das exacerbações. A função pulmonar dos doentes submetidos ao anticorpo melhorou no decorrer do estudo.

Schumann *et al.*⁵¹, através de um estudo prospetivo analisou a eficácia e a segurança da terapia anti-IgE, em 195 doentes com asma severa não controlada, durante seis meses. Após 16 semanas do início do estudo, os doentes submetidos ao omalizumab demonstraram uma melhoria na função pulmonar, taxa de morbilidade da asma, no controlo sintomático e nos questionários de qualidade de vida relativos à asma. A dose de corticosteroides necessária para

a manutenção do controlo sintomático foi reduzida nos indivíduos sujeitos à terapêutica biológica.

Braunstahl *et al.*⁵², desenvolveu um estudo internacional, com a duração de dois anos, em 943 doentes com asma severa não controlada, onde avaliou a eficácia clínica e a segurança do omalizumab. Esta terapêutica reduziu o número de episódios de agudizações, as idas aos Serviços de Saúde e o recurso e a dose dos corticosteroides para o controlo da asma. O controlo sintomático, a função pulmonar e os questionários de qualidade de vida relativos à asma demonstraram resultados positivos.

O estudo *EXTRA*, desenvolvido por Hanania *et al.*⁵³, avaliou, 850 doentes asmáticos com sintomatologia não controlada, dos 12 aos 75 anos, durante 48 semanas, a possibilidade de a FeNO, a contagem de eosinófilos e a periostina serem considerados como biomarcadores inflamatórios do tipo Th2 e preditores dos efeitos do tratamento com omalizumab. Os indivíduos com elevada contagem destas moléculas em estudo, reduziram de uma forma mais marcada o número das exacerbações. Nos objetivos secundários deste estudo, como os questionários de qualidade de vida relativos à asma e a melhoria da função pulmonar, não demonstraram diferença estatística significativa.

Na Alemanha, 280 doentes asmáticos que cumpriam os critérios europeus para a terapêutica biológica com omalizumab, foram submetidos a este fármaco durante seis meses. Esta terapêutica permitiu uma redução no número das agudizações, das idas aos Serviços de Saúde, uma melhoria no controlo dos sintomas e nos questionários de qualidade de vida.⁵⁴

Em Itália, resultados semelhantes foram demonstrados num estudo em que 142 doentes com asma severa não controlada, submetidos a omalizumab, que experienciaram agudizações e recurso aos Serviços de Saúde no último ano. Os doentes asmáticos reduziram a frequência das exacerbações e as idas aos Serviços de Saúde. A percentagem de doentes sem nenhum episódio de agudizações aumentou, em doentes submetidos ao tratamento biológico.⁵⁵

No Reino Unido, um estudo em que participaram 34 crianças/adolescentes, durante 16 semanas, revelou o efeito redutor na dose de corticosteroides inalados necessários para manter o controlo da sintomatologia. Um aumento da função pulmonar, resultados positivos no questionário relativo ao controlo sintomático e à melhoria da qualidade de vida foram reportados neste estudo.⁵⁶ Resultados semelhantes foram obtidos em França, onde 104 doentes com asma moderada a severa, dos 6 aos 18 anos foram observados. Verificou-se uma diminuição da frequência das agudizações, na dose de corticosteroides necessários para o controlo dos sintomas e no recurso aos Serviços de Saúde.^{57,58}

No Japão, um estudo foi realizado com 38 doentes com asma severa, dos 6 aos 15 anos onde se demonstrou uma redução na dose de corticosteroides para a obtenção do controlo dos sintomas, do número de exacerbações, nas idas aos Serviços de Saúde e dos níveis de IgE sérico no sangue. Verificou-se uma melhoria na qualidade de vida e nos questionários relacionados com o controlo dos sintomas nos doentes com a asma.^{59,60}

No Canadá, um estudo observacional, *ASTERIX*⁶¹, avaliou a eficácia da terapêutica biológica em 99 doentes, dos 12 aos 77 anos, com asma severa não controlada. Uma redução da dose dos corticosteroides, do número dos episódios de exacerbações e das idas aos Serviços de Saúde foram observadas. Uma melhoria nos questionários de qualidade de vida relativos à asma e no controlo sintomático foi demonstrada. A obtenção de resultados positivos da terapêutica biológica está associados a níveis mais elevados da FeNO.

As *guidelines* atuais asseguram que o omalizumab é uma terapêutica bem tolerada e eficaz no tratamento da asma severa e persistente.¹ Os possíveis efeitos adversos são nasofaringite, dor de cabeça, febre, dor abdominal nos quadrantes superiores, faringite estreptocócica, otite média, gastroenterite de etiologia viral, reações locais como dor, vermelhidão e prurido e epistáxis. Os avisos e as precauções reportados pelas agências FDA e EMA são a anafilaxia, neoplasia, condições eosinofílicas e trombocitopenia.^{35,36,43,57,58,62} A

incidência dos efeitos adversos não é superior nos doentes submetidos a omalizumab do que no grupo placebo.⁶²

Por fim, após dezasseis semanas do início do tratamento do omalizumab, os médicos devem avaliar a eficácia da terapêutica e deve prolongar o tratamento, somente nos doentes em que o efeito benéfico seja demonstrado. Este tipo de terapêutica só deve ser administrado e monitorizado em centros especializados e com profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e no tratamento da asma severa.²⁴

Terapêutica IL-5 – Reslizumab e Mepolizumab

O processo inflamatório eosinofílico encontra-se presente numa proporção significativa de doentes com asma severa e está associada a exacerbações, aumento da gravidade, início tardio da doença e redução da função pulmonar.^{63,64} O aumento progressivo dos eosinófilos, quer séricos quer na expetoração, é acompanhado por um mau controlo farmacológico da asma.⁶⁵ Os eosinófilos estão associados ao desenvolvimento de asma de etiologia alérgica e não alérgica.^{66,67}

A interleucina 5 (IL-5) desempenha uma variedade de efeitos pleiotrópicos no sistema imune, sendo fundamentalmente importante na diferenciação, proliferação, migração, ativação e sobrevivência dos eosinófilos.^{68,69} É ativada pelas células inflamatórias do tipo CD4 Th2, mastócitos, células CD34+ e eosinófilos.^{69,70} Para além do papel fulcral no desenvolvimento dos eosinófilos, a IL-5 participa na hiperreatividade brônquica.⁷¹

Mepolizumab e Reslizumab são anticorpos monoclonais IgG1 e IgG4, respetivamente, que se ligam especificamente à IL-5 circulante. Estes anticorpos ligam-se, com alta afinidade, a um epitopo correspondente aos aminoácidos 89-92 da IL-5, de forma a impedir a ligação entre a interleucina e o recetor IL-5R α dos eosinófilos. Assim, estas moléculas evitam a sinalização da IL-5, conseqüentemente reduzindo a diferenciação, proliferação, migração, ativação e sobrevivência dos eosinófilos.⁷²⁻⁷⁶ Estes anticorpos diminuem o número de eosinófilos

presentes quer a nível sérico quer da expetoração e subsequentemente o processo inflamatório, assim como, a hiperreatividade brônquica.

O anticorpo monoclonal anti-IL-5, mepolizumab, foi aprovado em 2015 pela FDA e EMA, para o tratamento da asma severa eosinofílica em doentes com idade superior a doze anos e em adultos (>18 anos), respetivamente.^{77,78} Consoante as *guidelines* atuais, mepolizumab está recomendado para o tratamento da asma eosinofílica refratária se a contagem de eosinófilos for superior ou igual a 300 células/ μ L nos doze meses prévios; e se o doente apresentar mais do que quatro episódios de agudização da asma em que é necessário o recurso a corticosteroides nos últimos doze meses ou a necessidade de corticosteroides orais (equivalente a pelo menos 5mg por dia de prednisolona) nos últimos seis meses.⁷⁹

Mepolizumab é administrado subcutaneamente, de quatro em quatro semanas, sendo a dose recomendada de 100 mg. Este fármaco destina-se ao tratamento de longa duração, mas a sua eficácia deve ser avaliada anualmente.⁷⁷⁻⁷⁹

A eficácia clínica é avaliada através de diferentes parâmetros como a diminuição dos episódios de agudizações da asma, as mudanças nos testes de função pulmonar, a redução dos níveis dos eosinófilos, o controlo sintomático da doença, a diminuição do recurso aos Serviços de Saúde, o bem-estar dos doentes asmáticos e as questões de tolerância e segurança do mepolizumab.

Em 2009, Haldar *et al.*, desenvolveu um estudo com 61 doentes, de idade superior ou igual a 18 anos, com asma eosinofílica refratária, antecedentes de episódios de agudizações recorrentes e contagem de eosinófilos na expetoração superior a 3%. Foram submetidos a doze doses de reslizumab (750 mg, via endovenosa), durante 48 semanas. A frequência de exacerbações diminuiu, assim como a contagem de eosinófilos quer no sangue como na expetoração. Uma apreciação positiva nos questionários de qualidade de vida relacionados com

a asma foi reportada. Não se verificaram resultados estatisticamente significativos na melhoria da função pulmonar.⁸⁰

Pavord *et al.*, em 2012, desenvolveu o estudo designado *DREAM*, para avaliar a eficácia e segurança do mepolizumab, em 621 doentes (12 aos 74 anos) com história de duas ou mais exacerbações com recurso a tratamento com corticosteroides sistémicos nos últimos doze meses. Os doentes foram submetidos, aleatoriamente, a diferentes doses de mepolizumab (75, 250, 750 mg e placebo, via endovenosa) a cada quatro semanas, durante 52 semanas. O número de exacerbações e de idas aos Serviços de Saúde assim como a contagem de eosinófilos no sangue e na expetoração foi reduzida, não se verificando diferenças entre as diferentes doses. Os resultados relativamente aos questionários de qualidade de vida relacionados com a asma foram semelhantes em todos os grupos. A função pulmonar melhorou, através do aumento do FEV₁, mas sem diferença estatisticamente significativa.⁸¹

Ortega *et al.*, conduziu o estudo *MENSA*, em que 576 doentes (12 aos 82 anos) foram submetidos a diferentes doses de mepolizumab (75 mg via endovenosa, 100 mg via subcutânea e placebo) a cada quatro semanas, durante 32 semanas. A frequência das exacerbações diminuiu para os dois grupos submetidos a mepolizumab. Contudo as idas aos Serviços de Saúde foram reduzidas apenas para o grupo sujeito a 100 mg de mepolizumab subcutaneamente. A função pulmonar (FEV₁) sofreu uma melhoria assim como os questionários de qualidade de vida e de controlo dos sintomas relacionados com a asma e a contagem de eosinófilos diminuiu para os dois grupos sob terapêutica biológica.⁸²

Bet *et al.*, em 2014, conduziu um ensaio multicêntrico designado *SIRIUS*, onde 135 indivíduos, dos 16 aos 74 anos, sujeitos a corticosteroides sistémicos nos últimos seis meses e com contagem de eosinófilos superior ou igual a 300 células/ μ L nos últimos doze meses na fase de observação e superior ou igual a 150 células/ μ L durante a fase de otimização. Os doentes foram submetidos a 100 mg de mepolizumab, via subcutânea, durante 24 semanas. A

percentagem dos doentes em que se observou uma redução no uso de corticosteroides orais foi maior nos doentes submetidos a tratamento biológico. A frequência das exacerbações diminuiu e atestou-se uma melhoria nos questionários de qualidade de vida e de controlo dos sintomas relacionados com a asma. Não se observou uma diferença estatisticamente significativa nos dois grupos de doentes, em relação à função pulmonar.⁸³

Chupp *et al.*, em 2017, desenvolveu um estudo multicêntrico, *MUSCA*, onde 551 doentes com idade superior ou igual a doze anos, com antecedentes de pelo menos duas agudizações no último ano e contagem de eosinófilos superior ou igual a 300 células/ μ L nos últimos doze meses ou superior ou igual a 150 células/ μ L na fase de observação, foram sujeitos a 100 mg mepolizumab a cada quatro semanas, durante 24 semanas. A frequência das exacerbações diminuiu assim com o recurso aos Serviços de Saúde por episódios de agudizações. Verificou-se uma melhoria nos questionários de qualidade de vida e de controlo dos sintomas relacionados com a asma e na função pulmonar, estatisticamente significativa.⁸⁴

As *guidelines* atuais defendem que o mepolizumab é uma terapêutica bem tolerada e eficaz no tratamento dos indivíduos com asma severa eosinofílica.⁷⁹ Os possíveis efeitos adversos são dor de cabeça, infeção do trato respiratório inferior, infeção do trato urinário, faringite, reações de hipersensibilidade, congestão nasal, dor abdominal nos quadrantes superiores, eczema, dores dorsais e lombares, reações no local de administração e febre.⁷⁹⁻⁸³ Este fármaco encontra-se contraindicado nos casos em que os doentes desenvolvam reações de hipersensibilidade ao mepolizumab ou a outro excipiente.⁷⁷

A cessação da terapêutica com mepolizumab está associada a um incremento da contagem de eosinófilos no sangue, logo após o término do fármaco. Os episódios de agudizações severas demonstram uma elevação da sua frequência e número, após a cessação da terapêutica.⁸⁵

Por fim, após doze meses do início do tratamento com mepolizumab, os médicos devem avaliar a eficácia do tratamento e prolongar a terapêutica apenas nos casos em que os doentes demonstrem uma resposta adequada. A terapêutica com este agente biológico deve ser interrompida caso os doentes não iniciem uma resposta clínica adequada ao fármaco. Uma resposta adequada é definida por uma redução significativa das exacerbações severas que necessitem de corticosteroides sistêmicos ou uma redução na dose dos corticosteroides orais utilizados de forma contínua para manter ou melhorar o controlo sintomático.⁷⁹

Por outro lado, o anticorpo monoclonal anti-IL-5, Reslizumab, foi aprovado, em 2016, pela FDA e EMA para o tratamento da asma severa eosinofílica em doentes adultos (>18 anos).^{86,87} De acordo com as *guidelines* atuais, reslizumab está recomendado como opção terapêutica para a asma eosinofílica severa, que permanece persistentemente não controlada em adultos, apesar da terapêutica com corticosteroides se: a contagem de eosinófilos for superior ou igual a 400 células/ μ L e o doente apresentar mais do que três episódios de agudizações em que foi necessário o recurso a corticosteroides sistêmicos nos últimos doze meses.⁸⁸

O mecanismo de ação desta terapêutica biológica tem por base a inibição da ligação entre a IL-5 e o seu recetor, IL-5R α , sendo semelhante ao do mepolizumab e encontra-se descrito anteriormente.

Reslizumab é administrado de forma endovenosa, de quatro em quatro semanas. A posologia é determinada com base no peso do doente sendo de três miligramas por cada quilograma do doente.⁸⁶⁻⁸⁸

A eficácia clínica é avaliada através de diferentes parâmetros como a diminuição dos episódios de agudizações da asma, as mudanças nos testes de função pulmonar, a redução dos níveis dos eosinófilos, o controlo sintomático da doença, a diminuição do recurso aos Serviços de Saúde, o bem-estar dos doentes asmáticos e as questões de tolerância e segurança do Reslizumab.

Castro *et al.*, desenvolveu dois estudos com 995 doentes com asma eosinofílica, dos 12 aos 75 anos. No primeiro estudo, 445 doentes com asma eosinofílica e contagem de eosinófilos superior ou igual a 400 células/ μg foram submetidos a terapêutica com reslizumab, por via intravenosa, a cada quatro semanas, no total de 52 semanas (3 mg/kg). Verificou-se uma diminuição no número de episódios de agudizações, no recurso aos corticosteroides inalados ou corticosteroides sistémicos por mais de três dias para o tratamento das exacerbações e nas idas aos Serviços de Saúde por esse motivo. Uma melhoria na função pulmonar e uma apreciação positiva nos questionários de qualidade de vida relacionados com a asma foram reportados neste primeiro estudo. A contagem de eosinófilos sofreu uma redução, estatisticamente significativa.⁸⁹ No segundo estudo, 464 doentes com asma e contagem de eosinófilos superior ou igual a 400 células/ μg foram submetidos a terapêutica com reslizumab, por via intravenosa, a cada quatro semanas (3 mg/kg). Resultados semelhantes aos anteriores foram obtidos após a conclusão deste estudo.⁹⁰

Bjerner *et al.*, conduziram um estudo com 315 doentes, dos 12 aos 75 anos de idade, com asma não controlada apesar do recurso a doses intermédias de corticosteroides inalados e uma contagem de eosinófilos superior ou igual a 400 células/ μg . Foram submetidos, aleatoriamente, a 0,3 mg/kg ou 3 mg/kg de reslizumab ou placebo, a cada quatro semanas, durante 16 semanas. A função pulmonar (FEV_1) melhorou de forma significativa, nos doentes sujeitos a reslizumab, sendo mais precocemente evidente nos indivíduos submetidos à maior dose. Esta posologia, permitiu observar melhorias na capacidade vital dos doentes e no FEF25-75 dos doentes. Os doentes sujeitos aos efeitos do anticorpo, melhoraram o controlo dos sintomas e a qualidade de vida dos doentes e reduziram a contagem de eosinófilos.⁹¹

Corren *et al.*, desenvolveram um ensaio com 492 doentes com asma não controlada, dos 18 aos 65 anos, com contagem de eosinófilos inferior a 400 células/ μg , em que foram administrados reslizumab (3 mg/kg), a cada quatro semanas, durante 16 semanas. Não se

observou diferença estatisticamente significativa na melhoria da função pulmonar. Melhorias modestas foram demonstradas nos questionários de controlo dos sintomas relacionados com a asma e na redução no uso de medicação de alívio das agudizações. A contagem de eosinófilos diminuiu, após a primeira dose de reslizumab, e manteve-se até ao término das dezasseis semanas.⁹²

As *guidelines* atuais defendem que o reslizumab é uma terapêutica bem tolerada e eficaz no tratamento dos indivíduos com asma severa eosinofílica.⁸⁶⁻⁸⁸ A incidência dos efeitos adversos não é superior nos doentes submetidos a reslizumab do que no grupo placebo.⁸⁷ Os efeitos adversos possíveis mais comumente encontrados são a dor de cabeça, migalga, anafilaxia e elevação da concentração sérica da enzima creatina-quinase, de forma transitória e assintomática.^{87,88} Outros efeitos adversos como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite foram observados em estudos acima resumidos.^{91,92} Este fármaco encontra-se contraindicado nos casos em que os doentes desenvolvam reações de hipersensibilidade ao reslizumab ou a outro excipiente.^{86,87}

Por fim, é de extrema importância reavaliar, após doze meses do início da terapêutica, a eficácia e a segurança do tratamento e prolongar a terapêutica apenas nos casos em que os doentes demonstrem uma resposta adequada. A terapêutica com este agente biológico deve ser interrompida no caso de os doentes não iniciarem uma resposta clínica adequada ao fármaco. Os critérios de caracterização da adequação da resposta ao fármaco estão acima descritos.⁸⁸

Discussão e Conclusão

A asma é uma condição clínica heterogénea, que não se apresenta de forma uniforme, isto é, apresenta-se através de quadros clínicos, evolução, resposta à terapêutica e características fisiológicas variáveis.

A asma severa, atinge cerca de 5-10% dos doentes asmáticos e está associada a uma elevada taxa de morbimortalidade e uma redução marcada na qualidade de vida. Os episódios

de agudizações da sintomatologia tornam-se mais frequentes e de maior gravidade, levando a que os doentes sejam submetidos a doses elevadas de corticosteroides para alcançar o controlo sintomático, desenvolvendo por consequência um maior risco iatrogénico.

Perante um diagnóstico de asma severa, os profissionais de saúde devem sempre confirmar a assertividade do mesmo. O ensino correto da técnica inalatória e a evicção a diferentes alérgenos devem fazer parte de um programa de vigilância estreito de forma a culminar com o controlo sintomático e melhoria na qualidade de vida.

Um dos progressos mais importantes para o desenvolvimento de novas terapêuticas para esta condição clínica foi a definição dos possíveis mecanismos fisiopatológicos, assim como os diferentes fenótipos e endótipos. Estes fatores, que coincidiram paralelamente com o maior progresso ao nível científico e tecnológico, permitiram que o número de alvos terapêuticos fosse ampliado e o desenvolvimento de vários estudos com moléculas direcionadas para um determinado tipo de doentes. Consecutivamente, procedeu-se à aprovação de diferentes terapêuticas biológicas para o tratamento da asma severa e refratária.

Os objetivos primordiais destas novas formas terapêuticas eram a melhoria do controlo sintomático e uma diminuição na dose de corticosteroides necessários para a manutenção do controlo sintomatológico. Assim, é permitido a redução do risco iatrogénico inerente às elevadas doses de corticosteroides prescritas aos doentes.

Omalizumab, mepolizumab e reslizumab constituem os primeiros agentes biológicos aprovados no tratamento da asma severa e refratária à terapêutica.

O primeiro fármaco é um anticorpo monoclonal anti-IgE, administrado por via subcutânea, que está indicado para o tratamento da asma alérgica severa para doentes com idade superior a seis anos. Demonstra eficácia comprovada na redução da frequência dos episódios de agudizações, dos níveis de IgE, na melhoria da função pulmonar, nas doses e na utilização de corticosteroides para controlo sintomático, no impacto da doença na qualidade de vida dos

doentes e nas idas aos Serviços de Saúde. É uma terapêutica bem tolerada e a sua segurança está comprovada. O papel desta terapêutica na prevenção de futuros episódios de agudizações está relatado em alguns ensaios, não obstante, são necessários mais estudos de forma comprovar esse efeito.

Os dois últimos fármacos acima mencionados, têm um mecanismo de ação diferente em relação ao omalizumab, uma vez que são fármacos que inibem a ação da IL-5. Mepolizumab e reslizumab estão indicados no tratamento da asma eosinofílica severa e refratária ao tratamento.

Mepolizumab é um anticorpo monoclonal anti-IL-5, administrado por via subcutânea, na dose de 100 mg. A eficácia desta terapêutica está demonstrada na capacidade de reduzir o número de exacerbações, a contagem de eosinófilos nas vias aéreas e no sangue, as idas ao Serviço de Urgência, as repercussões relacionadas com a asma ao nível da qualidade de vida e melhora a função pulmonar dos doentes. É uma terapêutica bem tolerada e segura e preferida em relação ao reslizumab por a sua via de administração ser menos invasivo.

Por outro lado, o reslizumab é um anticorpo, administrado por via endovenosa, na dose de 3 mg/kg do doente. Demonstra, assim como os fármacos anteriores, eficácia clínica nos fatores mencionados anteriormente. Como as terapêuticas acima, é bem tolerada e responsável por uma percentagem reduzida de efeitos adversos.

Estas novas formas terapêuticas, ao invés, dos resultados clínicos positivos, demonstram múltiplas limitações. Uma das mais importantes, é o custo elevado destes novos agentes terapêuticos e a aplicabilidade em uma minoria dos doentes, isto é, aos doentes com asma severa e refratária à terapêutica. Posteriormente, é mandatário a identificação de preditores que nos permitam avaliar a eficácia do tratamento. Diferentes estudos foram e estão a ser realizados neste âmbito, de forma a que se consiga individualizar e personalizar os critérios para que seja possível alcançar os melhores resultados terapêuticos com os diferentes

anticorpos. Diversos preditores já foram considerados, como os níveis de IgE, FeNO e mais recentemente a periostina, embora não tenham obtido aprovação científica.

O tratamento biológico com os diferentes anticorpos aprovados pelas entidades responsáveis carece de estudos que nos permitam comparar a eficácia entre e intraclasses farmacológicas descritas neste trabalho.

O aparecimento destes novos agentes de tratamento marca o passo inaugural de uma nova perspetiva de tratamento da asma severa e persistente, que é a medicina “de precisão”, ou seja, uma terapêutica mais individualizada e personalizada. Nos últimos anos, foram realizados inúmeros progressos nesta área terapêutica, com a realização de novos ensaios com diferentes alvos terapêuticos, como a IL-4, IL-13, TGF- α , entre outros.

Em suma, estes agentes que constituem o tratamento biológico da asma severa, permitiram a obtenção de um melhor controlo dos sintomas e uma diminuição no recurso aos corticosteroides para os episódios de agudizações. Novos estudos são necessários para o desenvolvimento desta área terapêutica desta doença, com o objetivo de minimizar as comorbilidades advindas desta patologia e permitindo uma melhoria na qualidade de vida dos doentes.

Esta obra reúne a informação mais recente, atualizada e recomendada pelas diferentes entidades assim como os estudos científicos mais relevantes na área em estudo. A publicação deste trabalho vem colmatar uma lacuna na bibliografia disponível sobre esta patologia na língua portuguesa.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Ana Todo-Bom, pela excelente orientação e supervisão deste trabalho e pela sua disponibilidade e interesse demonstrados desde o início.

Agradeço à Professora Doutora Anabela Monta Pinto, pela orientação cuidada deste trabalho.

Agradeço à minha mãe, por me apoiar sempre.

Agradeço à minha namorada, pela paciência, dedicação e apoio incondicional.

Bibliografia

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. p. 1–159.
2. Manique A, Arrobas AM, Todo-Bom A, Bugalho A, Antunes A, Carvalho A, et al. Boas práticas e orientações para o adulto e na criança. 2014. p. 1–90.
3. Todo-Bom A, Santos A, Arrobas A, Mendes A, Raposo A, Fereira A, et al. Asma. 2016. p. 1–297.
4. Rosado-Pinto J. ISAAC - 20 anos em Portugal, Acta Pediátrica Portuguesa. 2014. p. 1–28.
5. Mason R, Ernst J, King T, Lazarus S, Murray J, Nadel J, et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2016. 713-730 p.
6. Holgate ST, Sly P. Asthma Pathogenesis. In: Middleton's allergy. 2014. p. 812–41.
7. Vinhas R, Cortes L, Cardoso I, Mendes VM, Manadas B, Todo-Bom A, et al. Pollen proteases compromise the airway epithelial barrier through degradation of transmembrane adhesion proteins and lung bioactive peptides. Allergy. 2011;66(8):1088–98.
8. Orihara K, Dil N, Anaparti V, Moqbel R. What's new in asthma pathophysiology and What's new in asthma pathophysiology and immunopathology? Expert Rev Respir Med. 2010;4:605–29.
9. Bradding P, Walls A, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1277–84.
10. Kay AB. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. Trends Mol Med. 2005 Jan 23;11(4):148–52.
11. Zeibecoglou K, Ying S, Meng Q, Poulter LW, Robinson DS, Kay AB, et al. Macrophage subpopulations and macrophage-derived cytokines in sputum of atopic and

nonatopic asthmatic subjects and atopic and normal control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:697–704.

12. Kurowska-stolarska M, Stolarski B, Murphy G, Corrigan CJ, Ying S, Pitman N, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. 2009;183:6469–6477.

13. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;126(6):1081–91.

14. Baines KJ, Simpson JL, Bowden NA, Scott RJ, Gibson PG. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes. 2010;35(3):522–31.

15. Barnes PJ, London F, Kingdom U. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. (Table I):1055–62.

16. Vale-Pereira S, Todo-Bom A, Geraldes L, Schmidt-Weber C, Akdis CA, Mota-Pinto A. FoxP3, GATA-3 and T-bet expression in elderly asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(4):490–6.

17. Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway Smooth Muscle Hypercontractility in Asthma. 2013;2013.

18. Wenzel SE. Asthma phenotypes : the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716–25.

19. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Europe PMC Funders Group Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. 2014;178(3):218–24.

20. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data Patient population. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1280–8.

21. Silva C. Fenótipos de asma e novos biomarcadores da doença numa população portuguesa. 2014.
22. Kupczyk M, Brinke A ten, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P, et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–21.
23. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. 2013. p. 1–62.
25. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Biological Drugs : efficacy , Safety , and Future Perspectives in Severe eosinophilic Asthma. *Front Med*. 2017;4:1–10.
26. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma : Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:332–42.
27. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, A1 N, Baena-cagnani CE, Bleecker ER, et al. Workshop summary Uniform definition of asthma severity , control , and exacerbations : Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. :926–38.
28. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Peter J, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma • 2013. 2013;1–112.
29. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149–60.
30. Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Math D, Seibold W, et al.

Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198–207.

31. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med.* 2013 Jan 23;1(8):639–52.

32. Platts-mills TAE. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1–5.

33. Galli S, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med.* 2013;18(5):693–704.

34. Holgate ST. Pathophysiology of asthma : What has our current understanding taught us about new therapeutic approaches ? *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):495–505.

35. US Food and Drug Administration. Xolair (omalizumab) US prescribing information. 2016. p. 1–27.

36. European Medicines Agency. Xolair (omalizumab) summary of product characteristics. 2016. p. 1–142.

37. Macglashan D, Lichtenstein LM, McKenzie-White J, Chichester K, Alistair JH, Sutton BJ, et al. Upregulation of Fc ϵ RI on human basophils by IgE antibody is mediated by interaction of IgE with Fc ϵ RI. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:492–8.

38. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. Update review The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:459–65.

39. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(17):583–93.

40. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.*

2001;164:6–11.

41. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab , an anti-IgE antibody , on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;i(20):302–8.

42. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: An update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Jan 25;2(5):525–536.e1.

43. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, Al. E. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics*. 2001;108(2):1–10.

44. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2003 Jan 25;91(2):182–8.

45. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309–16.

46. Campbell JM, Wofford JD, Knutsen AP. Omalizumab treatment in children 6 to 18 years old with severe asthma at a children’s medical center. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2008;21:129–35.

47. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre C. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210–6.

48. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Maele B Van De, Delobbe A, et al. ““ Real-life ”” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma : The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633–42.

49. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005–15.
50. Steiss J, Schmidt A, Nährlich L, Zimmer K, Rudloff S. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):77–81.
51. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma : the XCLUSIVE study. *Clin Respir J.* 2012;215–27.
52. Braunstahl G, Chen C, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry : The “ real-world ” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.* 2013;107(8):1141–51.
53. Hanania NA, Wenzel S, Rose K, Hsieh H, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804–11.
54. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009;103(11):1725–31.
55. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med.* 2010;104(10):1410–6.
56. Brodli M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child.* 2012 Jul 1;97(7):604–9.
57. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittie J, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma : a 1-year real life survey. *Eur Respir J.* 2013;42:1224–33.

58. Deschildre A, Marguet C, Langlois C, Pin I, Rittie J, Derelle J, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J*. 2015;46:856–9.
59. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Hoshioka A, Ito K, et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergol Int*. 2015;64(4):364–70.
60. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, Fujisawa T, Akasawa A, Ito K, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int*. 2017;66(1):106–15.
61. Bhutani M, Yang WH, He J, Takacs F De, Stril L. The real world effect of omalizumab add on therapy for patients with moderate to severe allergic asthma: The ASTERIX Observational study. *PLoS One*. 2017;12(8):1–13.
62. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):551–6.
63. Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin*. 2007 Jan 25;27(4):623–32.
64. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12.
65. Belda J, Parameswaran K, Lemiere C, Kamada D, O’Byrne PM, Hargreave F. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J*. 2006;13(3):129–33.
66. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015 Dec 18;16:45–54.
67. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic

airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med.* 2013 Aug 6;19:977–9.

68. Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):712–37.

69. Fulkerson P, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(2):117–29.

70. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):251–7.

71. Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):439–48.

72. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet.* 2015 Jan 25;386(9998):1086–96.

73. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(10):1531–9.

74. Lim HF, Nair P. Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2015 Mar 4;9(2):135–42.

75. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(4):215–27.

76. Abonia JP, Putnam P. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;7(4):411–7.

77. US Food and Drug Administration. Nucala (mepolizumab) US prescribing information. 2015. p. 1–28.

78. European Medicines Agency. Nucala (mepolizumab) summary of product

chatacteristics. 215AD. p. 1–33.

79. National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. 2017. p. 1–28.

80. 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;360:973–84.

81. 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 Jan 25;380(9842):651–9.

82. 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;371:1198–207.

83. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma C, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;25:1189–97.

84. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan 25;5(5):390–400.

85. 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):2013–5.

86. US Food and Drug Administration. Cinquair (reslizumab) US prescribing information. 2016. p. 1–16.

87. European Medicines Agency. Cinquaero (reslizumab) summary of product characteristics. 2016. p. 1–28.
88. National Institute for Health and Care Excellence. Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. 2017. p. 1–27.
89. 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 Jan 25;3(5):355–66.
90. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;43:39–45.
91. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: a randomised phase 3 study. *Chest*. 2016;150(4):789–98.
92. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799–810.