



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**KYVIA CRISTIANE DUARTE FERNANDES
MARIA BEATRIZ DE SOUZA MOURA**

**IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**CAMPINA GRANDE – PB
2019**

**KYVIA CRISTIANE DUARTE FERNANDES
MARIA BEATRIZ DE SOUZA MOURA**

**IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Médico.

Orientadora: PROF^a. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo e Co-orientadora: PROF^a. Maria do Socorro Viana de Sá

CAMPINA GRANDE - PB
2019

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

F363i

Fernandes, Kyvia Cristiane Duarte.

Imunobiológicos no tratamento das doenças alérgicas: Revisão sistemática da literatura / Kyvia Cristiane Duarte Fernandes, Maria Beatriz de Souza Moura – Campina Grande, 2019.

82f.; il.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Medicina, Curso de Medicina, Campina Grande, 2019.

Heloisa Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária documentalista, CRB
15/506 Orientadora: Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, Dra.
Co-orientadora: Maria do Socorro Viana de Sá, Esp.

1. Alergia e Imunologia. 2. Anticorpo monoclonal. 3. Omalizumab. I. Moura, Maria Beatriz de Souza. II. Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 612.017+57.083.32 (043.3)

Responsabilidade técnica de catalogação:

Heloisa Cristina da Silva Leandro, Bibliotecária documentalista, CRB 15/506



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 14:20 horas do dia 12 / 11 / 19, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

de autoria do(s) aluno(s):

KYRIS CRISTIANE DUARTE FERNANDES
MARIA BEATRIZ DE SOUZA MOURA

sendo orientados por:

EVÂNIA CLAUDINO QUEIROZ, DE FIGUEIREDO

E Co orientador:

MARIA DO SOCORRO VIANA SILVA DE SÁ

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

MARIA DO SOCORRO VIANA SILVA DE SÁ /
Mônica Laval com H. S. S. S. S.
ANDRÉZA ARRUDA DE OLIVEIRA DUARTE

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Kyris Cristiane Duarte Fernandes

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu apreciar o trabalho, conferindo a nota final de 9,9. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 12 / 11 / 19.

Orientador

co-orientada Maria do Socorro Viana Silva de Sá

Titular 1

Mônica Laval com H. S. S. S. S.

Titular 2

Andréza A. de O. Duarte

Suplente

RESUMO

Introdução: Os imunobiológicos despontam como uma alternativa para algumas condições alérgicas graves, sobretudo a asma alérgica e a dermatite atópica (DA).

Objetivo: Verificar que o omalizumab, o benralizumab e o dupilumab comparados com o placebo contribuem para melhora clínica dos pacientes com asma e dermatite atópica que não apresentam boa resposta aos tratamentos convencionais.

Método: Revisão sistemática com análise secundária de dados de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo sobre imunobiológicos usados no tratamento da asma e dermatite atópica, utilizando-se os descritores os descritores: “omalizumab alergia”, “benralizumab alergia” e “dupilumab alergia” e seus correspondentes em inglês, nos bancos de dados virtuais: LILACS, MEDLINE, Pubmed e Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol.

Resultados: Foi observado, nos ensaios clínicos selecionados, que o omalizumab, o benralizumab e o dupilumab apresentaram boa resposta para o controle da asma e da DA moderada a grave quando comparados com o grupo placebo. Além disso, observamos maior prevalência de eventos adversos no grupo placebo, porém verificamos a ocorrência significativa de afecções das vias áreas e reação no sítio de injeção. **Conclusão:** Pôde-se observar, através da análise dos ensaios clínicos selecionados, que a asma e a dermatite atópica moderadas a graves podem apresentar bom controle com a terapia complementar com imunobiológicos. Além disso, devido a análise também dos efeitos adversos, demonstra-se a segurança com o uso do omalizumab, benralizumab e dupilumab.

Palavras-chaves: alergia e imunologia, anticorpo monoclonal, omalizumab

ABSTRACT

Introduction: Immunobiologicals are emerging as an alternative to some serious allergic conditions, especially allergic asthma and atopic dermatitis (AD). **Objective:** To verify that omalizumab, benralizumab and dupilumab compared to placebo contribute to clinical improvement in patients with asthma and atopic dermatitis who do not respond well to conventional treatments. **Method:** Systematic review with secondary analysis of placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial data on immunobiologicals used in the treatment of asthma and atopic dermatitis, using the descriptors: “omalizumabalerxia”, “benralizumabalerxia” e “dupilumabalerxia” and their englishcorrespondentes in the virtual databases: LILACS, MEDLINE, Pubmed and Scielo in portuguese, english e Spanish. **Results:** In the selected clinical trials, it was observed that omalizumab, benralizumab and dupilumab showed good response for asthma and moderate to severe AD control compared with the placebo group. In addition, we observed a higher prevalence of adverse events in the placebo group, but found a significant occurrence of airway disorders and injection site reaction. **Conclusion:** It was observed, through the analysis of the selected clinical trials, that moderate to severe asthma and atopic dermatitis can be well controlled with complementary immunobiological therapy and with the analysis of adverse effects, safety with omalizumab, benralizumab and dupilumab is demonstrated.

Keywords: allergy and immunology, monoclonal antibody, omalizumab

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do Omalizumab.....	27
Figura 2 – Fluxograma do Benralizumab.....	28
Figura 3 – Fluxograma do Dupilumab.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - IGA scale.....	19
Tabela 2 - Nove passos para realizar uma revisão.....	23
Tabela 3 – Identificação e Classificação dos Estudos Seleccionados.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia

UFCG - Universidade Federal de Campina Grande

ISAAC - International Study for Asthma and Allergies in Childhood

EASI score - Eczema Score and Severity Index

IGA - Investigator Global Assessment .

DA - Dermatite Atópica

IgE - Imunoglobulina E

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

PROSE - Preventative Omalizumab Therapy for Severe Fall Exacerbations

IVAS - Vias Aéreas Superiores

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	12
2 – OBJETIVOS.....	15
2.1 – Objetivo Geral.....	15
2.2 – Objetivos Específicos.....	15
3 – JUSTIFICATIVA.....	16
4 - REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
4.1 - Asma alérgica.....	17
4.2 - Dermatite atópica.....	19
4.3 - Tratamento com imunobiológicos.....	21
5 - METODOLOGIA.....	24
5.1 – Desenho de estudo.....	24
5.2 – Estratégia para pesquisa.....	25
5.3 – Critérios de seleção.....	25
5,3,1 – Critérios de inclusão.....	25
5.3.2 – Critérios de exclusão.....	26
5.4 – Seleção de artigos.....	26
5.4.1 – Omalizumab.....	26
5.4.2 – Benralizumab.....	27
5.4.3 – Dupilumab.....	27
5.5 – Processo de coleta de dados.....	30
5.6 – Critérios de sistematização.....	30
5.7 – Risco de viés em cada estudo.....	31
6 – RESULTADOS.....	32
6.1 – Qualidade dos artigos.....	32
6.2 – Populações de estudo.....	35
6.3 – Melhora clínica de acordo com o critério avaliado.....	38
6.4 – Efeitos adversos.....	41
7- DISCUSSÃO.....	45
7.1 – Asma alérgica.....	45
7.2 – Dermatite atópica.....	47

8 – CONCLUSÕES.....	49
REFERÊNCIAS.....	50
ANEXOS E APÊNDICES.....	54

1. INTRODUÇÃO

No começo do século XX, o pediatra australiano Clemens von Pirquet, criou o termo “alergia” que passou por muitas modificações com relação a sua definição ao longo do tempo. Atualmente, entende-se que alergia é uma alteração do sistema imunológico que leva a hipersensibilidade sintomática (GALVÃO; CASTRO, 2005).

As reações clinicamente conhecidas como alergia, compreendem a de hipersensibilidade imediata ou anafilática e a de fase tardia ou reações tipo I e IV, respectivamente, pela classificação de Gell e Coombs. A reação de hipersensibilidade imediata ocorre quando anticorpos IgE específicos associados a células TH2, mastócitos e eosinófilos fazem reação cruzada com o antígeno, provocando a liberação de mediadores que aumentam a permeabilidade vascular, vasodilatação e contração do músculo liso brônquico e visceral. É chamada de imediata por acontecer minutos depois da estimulação antigênica.

A reação da fase tardia é um componente inflamatório que se desenvolve mais lentamente após a resposta imediata, onde há acúmulo de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células TH2 e é desencadeada por citocinas produzidas pelas células TH2 e pelos mastócitos e por mediadores lipídicos secretados pelos mastócitos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), as doenças alérgicas acometem cerca de 30% da população mundial, sendo a rinite alérgica, a asma brônquica, a alergia alimentar e a dermatite atópica os exemplos mais frequentes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA, 2012). Existe uma forte sugestão de que fatores genéticos combinados a fatores ambientais estão implicados na etiologia da alergia atópica, sendo a história familiar de extrema importância. As manifestações clínicas e patológicas estão associadas aos tecidos em que os mediadores dos mastócitos tem efeito e da cronicidade do processo inflamatório resultante.

Diante da considerável incidência das alergias no mundo, há uma vasta quantidade de medicamentos para o seu tratamento que mostram bons resultados, como é caso dos antialérgicos e corticóides. Apesar disso, existe uma parcela da população alérgica, sobretudo asmáticos e aqueles com alergia cutânea, que são refratários à terapia convencional.

De acordo com REGATEIRO (2017), os anticorpos monoclonais, moléculas sintetizadas por organismos vivos, fazem parte dos designados “medicamentos biológicos” que atuam em alvos específicos da fisiopatologia da doença. Assim, os imunobiológicos despontam como uma excelente alternativa como mostram diversos estudos. Dentro dessa classe, o omalizumab, o bernalizumab e o dupilumab aparecem entre os mais utilizados e vem apresentando excelentes resultados.

Em linha com AGONDI (2012), o conceito de usar componentes da imunidade humoral, como os anticorpos (proteínas plasmáticas sintetizadas por plasmócitos), para atingir seletivamente um alvo desejado, sem comprometer as células normais do organismo, chamado “*magic bullets*”, foi proposto por Paul Ehrlich há mais de um século. E em 1975, Kohler e Milstein revolucionaram a imunologia com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (mAbs), os quais seriam considerados “*magic bullets*” por sua capacidade de reagir somente e especificamente a um epítipo.

A primeira geração de anticorpos monoclonais foi derivada de hibridomas de linfócitos B de camundongos e, portanto, o sistema imunológico humano passou a produzir anticorpos humanos anti camundongo, desta maneira limitando seu benefício terapêutico. O desenvolvimento posterior de engenharia genética, a partir da década de 90, proporcionou plataforma flexível para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados e totalmente humanos, que minimizam satisfatoriamente muitos destes problemas (AGONDI, 2012).

Os alvos dos anticorpos monoclonais de uso clínico são moléculas secretadas (ex.: citocinas, IgE, entre outras), porções extracelulares de proteínas transmembranas (ex.: receptor de fator de crescimento), ou moléculas de adesão. Os mecanismos de ação descritos dos mAbs terapêuticos incluem ação como

agonistas ou antagonistas de receptores, ação na neutralização de alvos, a exemplo das toxinas ou citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas (AGONDI, 2012).

Assim, é possível inferir que os imunobiológicos tem ocupado uma posição cada vez mais importante dentro do cenário médico, uma vez que apresenta a capacidade de atingir alvos específicos. Dentre as possibilidades terapêuticas oferecidas por esses medicamentos, o tratamento de doenças alérgicas tem se colocado como opção, tornando-se fundamental, portanto, o conhecimento dos anticorpos monoclonais e o entendimento sobre sua eficácia segundo ensaios clínicos bem conduzidos.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar que o omalizumab, o benralizumab e o dupilumab comparados com o placebo contribuem para melhora clínica dos pacientes com asma e dermatite atópica que não apresentam boa resposta aos tratamentos convencionais.

2.2 Específicos

- Identificar se os pacientes com mau controle clínico da asma e dermatite atópica obtém boa resposta com o uso dos imunobiológicos;
- Verificar se há redução das exacerbações e do uso de corticosteroides com o tratamento usando omalizumab, benralizumab e dupilumab na asma alérgica;
- Observar se há melhora dos parâmetros de base do *EASI score* e *IGA scale* na dermatite atópica;
- Descrever os efeitos adversos mais comuns com o uso do omalizumab, do benralizumab e do dupilumab;
- Colaborar com a disciplina de Imunologia Clínica da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) na formação dos estudantes de medicina apresentando-lhes informações atualizadas acerca do tratamento das doenças alérgicas.

3. JUSTIFICATIVA

Devido ao aumento da prevalência de alergias verificado atualmente é relevante conhecer as alternativas terapêuticas direcionadas a essas enfermidades. O tratamento com a utilização de medicamentos imunobiológicos se destaca nesse contexto, uma vez que consiste numa nova fronteira a ser explorada em relação ao controle dos sintomas alérgicos.

Dessa forma, surge a relevância de se fazer uma revisão sistemática de literatura sobre a aplicação de omalizumab, benralizumab e dupilumab no tratamento das doenças alérgicas por serem os mais utilizados e estudados.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Asma alérgica

De acordo com a classificação de Gell & Coombs, as alergias respiratórias, clinicamente representadas pela asma e rinite alérgica, são caracterizadas por uma reação de hipersensibilidade tipo I já que resultam da interação de alérgenos ambientais com anticorpos IgE específicos. Ambas possuem um importante caráter genético, sendo mais incidentes em indivíduos com história familiar de alergia, sem preferência por sexo ou raça e podem iniciar em qualquer faixa etária, embora seja mais frequente em crianças e adolescentes (GALVÃO; CASTRO, 2005).

A asma se caracteriza pela inflamação crônica das vias aéreas, obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável e hiperresponsividade brônquica, reversível espontaneamente ou com tratamento. Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, sobretudo à noite e pela manhã ao despertar (STIRBULOV; BERND; SOLE, 2006). De acordo com o International Study for Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), a prevalência mundial média de asma é de 11,6% em escolares (seis e sete anos) e 13,7% entre adolescentes (treze e catorze anos) – BIMESTRAL, 2012.

As alergias respiratórias possuem causas múltiplas e há a interação entre fatores genéticos e fatores ambientais. Os principais fatores precipitantes ou agravantes das crises são os alérgenos ambientais, como poeira doméstica e fungos. Pode haver também o surgimento dessas crises por um mecanismo não-imunológico, estando os odores fortes e a fumaça de cigarro entre os principais irritantes inespecíficos (GALVÃO; CASTRO, 2005).

Segundo COUMOU e BEL (2016), a asma eosinofílica não possui uma definição exata. Em 2002, DOUWES *et al.* descreveram uma afecção denominada por asma não eosinofílica, a qual consistia em asma sintomática, porém sem eosinófilos nas vias aéreas inflamadas. E, a partir desse raciocínio, surge o conceito da asma eosinofílica, definida também pela presença de asma sintomática além da presença de eosinófilos nas vias aéreas inflamadas com ou sem

neutrófilos, comumente associada a boa resposta aos glicocorticoides (COUMOU; BEL, 2016).

De acordo com BUSSE *et al.* (2019), a avaliação da eficácia do tratamento da asma alérgica antes do uso do omalizumab consistia, quase exclusivamente, com a melhora das provas de função pulmonar. No entanto, como o omalizumab não aprimora com consistência esses parâmetros, a avaliação de sua eficácia precisava focar em outro resultado – a quantidade de exacerbações.

Segundo NAIR *et al.* (2017), aproximadamente 5-10% dos pacientes asmáticos, devido espectro mais grave da doença, necessitam de doses altas de corticoterapia inalatória e broncodilatadores. Dentro desse grupo, 32 a 45% das pessoas dependem de uso frequente ou constante de corticoterapia oral; medicamentos estes responsáveis por afetar de forma adversa sua qualidade de vida.

Em linha com esse raciocínio e ainda segundo BUSSE *et al.* (2019), os primeiros ensaios clínicos com esse imunobiológico descobriram que o mesmo reduziu a frequência das exacerbações, diminuiu a necessidade de medicamentos subjacentes, incluindo a corticoterapia. Para este autor, o reconhecimento de que a terapia com imunobiológicos poderia melhorar o controle da asma por reduzir a taxa de exacerbações foi uma grande mudança nos paradigmas de tratamento em como avaliar e julgar o aperfeiçoamento do controle da doença. E assim, com o aumento das experiências com esse critério como resultado primário, o valor de prevenir exacerbações tem se tornado o principal alvo dos imunobiológicos.

Dessa forma, é notável a relevância desses dois critérios, a quantidade de exacerbações e o uso de corticoides, para qualificar a atividade da asma alérgica antes e após o início da terapia com omalizumab.

4.2 Dermatite atópica

De acordo com MCKAY (2013), a alergia cutânea abrange um amplo espectro de apresentações clínicas com complexos aspectos imunológicos, onde podemos incluir a dermatite atópica, a dermatite de contato alérgica, urticária, angioedema e reação adversa a drogas.

Dermatite atópica, também chamado de eczema atópico, é uma doença inflamatória crônica ou recorrente da pele, que se caracteriza por crises agudas com lesões pruriginosas e eczematosas em uma pele seca (MCKAY, 2013; NUTTEN, 2015). É estimada que a frequência dessa condição seja de 15-20% entre as crianças e 1-3% entre os adultos. Segundo o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), cerca de 20% das crianças são afetadas pela dermatite atópica em alguns países, no entanto a prevalência varia bastante ao redor do mundo (NUTTEN, 2015).

A progressão das manifestações atópicas é conhecida como “marcha atópica” que, geralmente, tem início nos primeiros anos de vida com a dermatite atópica sendo seguida pelo aparecimento de outras alergias como a asma e a rinite alérgica. No passado, o eczema atópico era descrito como uma doença alérgica da pele, mas hoje se postula que as manifestações alérgicas sejam uma consequência de uma disfunção na barreira epidérmica em indivíduos geneticamente predispostos associado a fatores ambientais, como clima, dieta, obesidade, amamentação. A resposta imune é bifásica, em que o sistema Th2 predomina na fase inicial e aguda e o Th1/Th0 estão mais presentes na fase crônica da dermatite atópica (SOLÉ *et al*, 2016; NUTTEN, 2015).

A grande maioria dos pacientes com DA apresenta sintomas leves a moderados, todavia cerca de 10 a 20% dessa população acaba desenvolvendo sintomas graves. Sendo assim, para avaliação da atividade de doença, os critérios de gravidade através de scores são um meio muito eficaz quando feitos da forma correta. Apesar disso, essas escalas não são muito utilizadas na prática clínica, mais sim para a homogeneização de ensaios clínicos. Dois instrumentos muito utilizados nesses estudos são o *Eczema Score and Severity Index (EASI score)* e o *Investigator Global Assessment (IGA) scale*. Neste último, a pontuação é

atribuída ao enquadrar a melhor descrição à aparência da lesão, como mostrado na tabela abaixo (TABELA 1), podendo variar de 0 a 5, sendo o escore superior a 3 correspondente a uma doença moderada à grave (ANTUNES *et al.*, 2017; PONTE, 2018).

Já o EASI *score*, segundo PONTE (2018), se assumiu como o índice preferido na determinação na gravidade da DA em ensaios clínicos. Essa pontuação não avalia sintomas subjetivos, mas caracteriza melhor a gravidade de cada lesão. A extensão das lesões é definida podendo variar de 0 a 100% em cada região da superfície corporal (cabeça e pescoço, membros superiores, membros inferiores e tronco). Após essa fase, uma lesão em cada área é analisada em escala de 0 a 3 para pápula, edema ou eritema, escoriação e liquenificação. Com o somatório desses tópicos avaliados pode-se classificar a doença em muito leve (0,1 a 1), leve (1,1 a 7), moderada (7,1 a 20), grave (21,1 a 50) e muito grave (50,1 a 72) (ANTUNES *et al.*, 2017).

TABELA 1 – IGA SCALE

<i>0 – clear</i>	sem sinais inflamatórios de AD
<i>1 – almostclear</i>	apenas eritema e pápula/infiltração perceptível
<i>2 – mildisease</i>	eritema e pápula/infiltração suaves
<i>3 – moderatedisease</i>	eritema e pápula/infiltração moderados
<i>4 – severedisease</i>	eritema e pápula/infiltração severos
<i>5 – veryseveredisease</i>	eritema e pápula/infiltração com exsudato/crosta

4.3 - Tratamento com imunobiológicos

Os princípios básicos do tratamento da doença alérgica, segundo ATKINS (2009), incluem evitar a exposição aos alérgenos e irritantes que desencadeiam sintomas e o tratamento farmacológico para os sintomas causados por exposições agudas e crônicas a alérgenos. A terapia medicamentosa envolve o uso de agentes adrenérgicos, agentes anticolinérgicos, anti-histamínicos, cromonas, glicocorticóides, teofilina, anti-IgE, entre outros (ATKINS, 2009).

Em pacientes com doença persistente às medidas de controle da exposição alergênica (limpeza semanal de poeira doméstica e redução da quantidade de objetos que acumulem essa poeira – livros e cortinas) e ao correto tratamento farmacológico, deve ser considerada a imunoterapia a alérgenos e, em situações ainda mais graves e complexas, o uso de imunobiológicos.

Segundo BUSSE *et al.* (2019), apesar do tratamento atual para a asma alérgica consistir de uma abordagem em passos, com doses crescentes de medicações e associação com segundas medicações, para a asma severa esse tratamento costuma ser ineficaz. Dessa forma, surge a necessidade de considerar a heterogeneidade da asma e buscar terapias alternativas as quais contemplem o entendimento atual da reação de hipersensibilidade tipo 2 e de sua provável importância na fisiopatologia dessa doença.

Os imunobiológicos já são consagrados no tratamento de doenças autoimunes reumatológicas e gastroenterológicas. Atualmente, têm sido colocados em evidência por terem se mostrado bastante eficazes no controle de condições da alergia-imunologia, em especial na asma grave eosinofílica, urticária crônica espontânea e dermatite atópica. BROM (2015), refere que a classificação em fenótipos das condições alérgicas ajuda na melhor compreensão do processo fisiopatológico e do tratamento dessas condições, sendo a identificação e a utilização de biomarcadores uma forma útil para agrupar os pacientes nesses fenótipos e, assim, prever aqueles que mais se beneficiaram de uma terapia específica.

O tratamento com imunobiológicos nas doenças alérgicas, de acordo com WOLFF & GELLER (2014), teve início com o uso bem-sucedido, em 2005, do omalizumab para o controle da asma alérgica moderada à grave e, posteriormente, obteve aprovação para ser empregado como tratamento na urticária crônica espontânea. O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que inibe a ligação da imunoglobulina E (IgE) ao receptor de alta afinidade da IgE na superfície dos mastócitos e basófilos (CHIA; MYDLARSKI, 2017). Quanto a sua utilização na dermatite atópica, pequenos ensaios clínicos foram realizados, porém apresentaram resultados contraditórios com relação à sua eficácia nesta patologia. Sendo assim, são necessários estudos mais robustos que caracterizem melhor a sua utilização na DA (PONTE, 2018).

O Dupilumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano, é dirigido contra a subunidade alfa do receptor de IL-4, bloqueando assim a sinalização de IL-4 e IL-13 e, portanto, a inflamação do tipo 2 (XIONG, 2019). Em estudos iniciais, a sua eficácia foi demonstrada em pacientes com asma e sinusite crônica com polipose nasal, patologias mediadas por citocinas Th2. Em 2014, foram realizados estudos com a utilização deste imunobiológico na dermatite atópica (DA) moderada a grave que apresentaram boa resposta em adultos e, desde então, muitos ensaios clínicos têm confirmado sua eficácia (PONTE, 2018). Foi o primeiro imunológico aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA), pelo *European Medicines Agency* (EMA) e pela Anvisa, em 2017, para uso clínico em pacientes adultos com DA moderada a grave e que não estão bem controlados com as terapias habituais (Reis & Aarestrup, 2019). Recentemente, neste ano de 2019, obteve aprovação para ser utilizado por pacientes maiores de 12 anos com DA.

O Benralizumab, já liberado para uso na asma eosinófilica desde 2017, é um anticorpo monoclonal humanizado, afucosilado, contra a subunidade α do receptor IL-5. O Benralizumab é único na medida em que a afucosilação (remoção do resíduo de fucose [açúcar]) do anticorpo aumenta a ligação das células *natural killer* à parte do anticorpo, o que leva a depleção rápida e direta de eosinófilos e basófilos por meio de citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (SKOLNIK; CARNAHAN, 2019). As alterações das células imunes

circulantes desencadeadas por tal imunobiológico podem explicar a diminuição significativa na taxa de exacerbações de asma alérgica (MENZELLA, 2019).

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho de estudo

A metodologia que foi utilizada neste trabalho parte da premissa de que uma revisão sistemática pretende responder a um questionamento específico, utilizando estratégias explícitas e sistemáticas para identificar, selecionar e analisar criticamente os estudos e, posteriormente, coletar e avaliar dados contidos nos trabalhos incluídos (CASTRO, 2001).

Para tal finalidade, optou-se por seguir as orientações da CDR Report produzido pelo NHS Centre of Reviews and Dissemination, University of York que orienta que a revisão seja realizada em nove passos para, assim, realizar uma revisão bem estruturada (NHS, 2000), conforme mostrado na TABELA 2.

TABELA 2–Nove passos para realizar uma revisão (NHS, 2000)

Estágio I – Planejando a Revisão
Fase 0: Identificar necessidade da revisão
Fase 1: Preparação de proposta para a revisão sistemática
Fase 2: Desenvolvimento do projeto da revisão
Estágio II – Conduzindo a Revisão
Fase 3: Identificação da literatura
Fase 4: Seleção dos estudos
Fase 5: Avaliação da qualidade dos estudos
Fase 6: Extração dos dados e monitorização do progresso

Fase 7: Síntese dos dados

Estágio III – Apresentação do relatório e divulgação

Fase 8: Relatório e recomendações

Fase 9: Transferindo evidências para a prática

Realizou-se uma Revisão Sistemática de estudos acerca da utilização dos imunobiológicos Omalizumab, Benralizumab e Dupilumab nas doenças alérgicas, permitindo que fosse avaliada a sua eficácia em combater os sintomas dessas condições.

5.2 Estratégia para pesquisa

Neste estudo, a busca de artigos nos bancos de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e Scielo, ocorreu através do uso dos seguintes descritores: “*omalizumab alergia*”, “*benralizumab alergia*”, “*dupilumab alergia*” e seus respectivos termos em inglês. Apesar de o benralizumab e o dupilumab não aparecerem como descritores, os termos foram utilizados neste trabalho devido ao recente surgimento desses fármacos.

5.3 Critérios de seleção

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram utilizados trabalhos publicados entre 2005 e julho de 2019 de forma completa, integral e gratuita que abordassem a avaliação dos resultados do Omalizumab, Benralizumab e Dupilumab nas doenças alérgicas em seres humanos. Também se considerou o tipo de estudo, sendo incluídos os Ensaio Clínicos Randomizados e Estudos Multicêntricos. Com relação ao idioma, foram incluídos apenas estudos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Além disso, foram incluídos somente os estudos sobre asma e dermatite atópica que avaliassem a eficácia dos imunobiológicos supracitados, como parâmetro

principal, através da redução das exacerbações e do uso de corticoide ou do EASI *score* e IGA *scale*, estes últimos no caso da dermatite atópica.

5.3.2 Critérios de exclusão

Artigos repetidos, com objetivo de analisar outros imunobiológicos que não os acima citados ou que não atendam a pelo menos 50% dos critérios de sistematização (vide 5.6) propostos. Também, os Ensaio Clínicos Randomizados que apresentaram pontuação menor ou igual a 3 na escala de Jadad foram excluídos.

5.4 Seleção de artigos

Para cada imunobiológico realizou-se duas pesquisas com os descritores mencionados na seção 5.2, uma na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (contém os bancos de dados da LILACS e da Scielo) e outra na plataforma PubMed (contém os bancos de dados da MEDLINE).

5.4.1 Omalizumab

Na BVS, de início foram obtidos 840 artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão (período estabelecido, textos disponíveis integralmente de forma gratuita, e tipo de estudo – Ensaio Clínicos Randomizados e Estudos Multicêntricos), foram obtidos dois estudos. Ambos foram excluídos, um após análise do título e o outro após análise do texto completo.

Na PubMed, de início foram obtidos 1960 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 582 artigos. Em seguida, 135 foram excluídos após análise do título, 201 após análise do resumo, 94 após análise do texto completo, um por encontrar-se em outra língua além das incluídas, 11 por estarem repetidos e quatro por encontrarem-se indisponíveis gratuitamente.

Ao utilizar o descritor “omalizumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados.

Dessa forma, totalizaram-se quatro estudos selecionados, todos por meio da PubMed (Figura 1).

5.4.2 Benralizumab

Na BVS, de início foram obtidos nove artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão foram obtidos oito estudos, os quais foram excluídos, cinco após análise do título, dois após análise do resumo e um após análise do texto completo.

Na PubMed, de início foram obtidos 141 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 57 artigos. Em seguida, 10 foram excluídos após análise do título, 13 após análise do resumo, 26 após análise do texto completo e um por estar repetido.

Ao utilizar o descritor “benralizumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados.

Dessa forma, totalizaram-se três estudos selecionados, todos por meio da PubMed (Figura 2).

5.4.3 Dupilumab

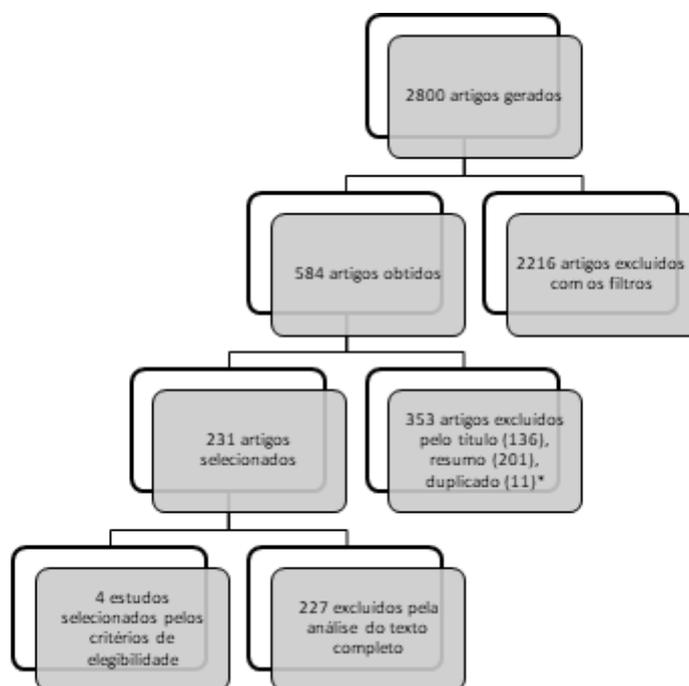
Na BVS, de início foram obtidos 26 artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão foram obtidos 24 estudos, os quais foram excluídos, seis após análise do título, seis após análise do resumo e um por indisponibilidade de acesso gratuitamente.

Na PubMed, de início foram obtidos 258 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 53 artigos. Em seguida, 26 foram excluídos após análise do título, 15 após análise do resumo e sete após análise do texto completo.

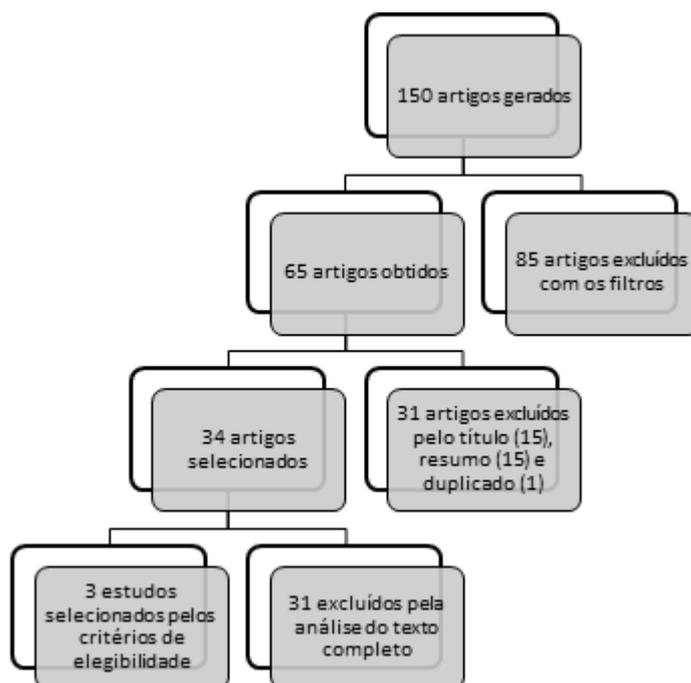
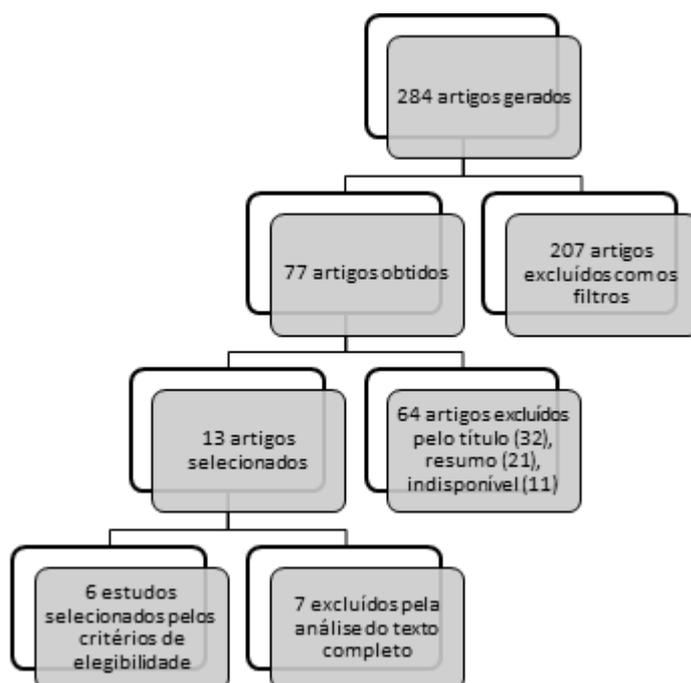
Ao utilizar o descritor “dupilumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados.

Dessa forma, totalizaram-se seis estudos selecionados, um por meio da BVS e cinco da PubMed (Figura 3).

Figura 1 – Fluxograma do Omalizumab



*Indisponíveis: 4; Outra língua: 1

Figura 2 – Fluxograma do Benralizumab**Figura 3 – Fluxograma do Dupilumab**

5.5 Processo de coleta de dados

Para a extração das variáveis selecionadas para este estudo utilizou-se um formulário em forma de questionário (vide APÊNDICE) com o objetivo de unificar a obtenção das informações relevantes.

5.6 Critérios de sistematização

Seguiu-se o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001) para a estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados. Para os estudos clínicos randomizados também foi utilizado o roteiro de Jadad (vide 5.7).

Assim, para a extração de dados dos estudos a fim de que os melhores artigos fossem selecionados, foram elencadas as seguintes variáveis:

a) Variáveis relacionadas ao estudo:

- Local de realização do estudo
- Tipo de doença alérgica (asma, dermatite)
- Imunobiológico utilizado
- Critério utilizado para avaliar a eficácia
- Porcentagem de melhora de acordo com o critério avaliado

b) Variáveis relacionadas à população:

- Idade
- Efeitos adversos ao uso do imunobiológico

5.7 Risco de viés em cada estudo

A qualidade das informações disponibilizadas em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com o proposto abaixo:

- Classe A – 100% das variáveis;
- Classe B – 86 a 99% das variáveis;
- Classe C – 71 a 85% das variáveis;
- Classe D – 51 a 70% das variáveis;
- Classe E – 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

Os Ensaio Clínicos Randomizados também foram classificados de acordo com a Escala de Jadad (representada abaixo) que se baseia em uma lista de cinco perguntas, gerando um escore de 0 a 5, onde os estudos com pontuação < ou = a 3 são considerados com alto risco de viés.

Jadad Scale

1. O estudo foi descrito como randomizado?
2. A randomização foi descrita e é adequada?
3. Houve comparações e resultados?
4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?
5. Foram descritas as perdas e exclusões?

Cada artigo foi analisado por duas pesquisadoras e, na presença de discordância, foi realizada reunião para a decisão final.

6. RESULTADOS

6.1 Qualidade dos artigos

Através dos critérios de seleção e sistematização, os ensaios clínicos randomizados utilizados nesta revisão sistemática estavam todos em língua inglesa. Os quatro estudos que utilizaram o omalizumab, o avaliaram em relação à asma, assim como os três estudos que analisaram a eficácia em relação ao benralizumab. Já dentre os ensaios que analisaram o dupilumab, três deles o fizeram em relação a dermatite atópica e três à asma. Com relação ao local de realização dos ensaios, todos eram multicêntricos, tendo a maioria ocorrido nos Estados Unidos.

Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a classificação proposta por Figueiredo & Tavares Neto (2001), de maneira que oito encontraram-se na categoria A e cinco na categoria B. Além disso, de acordo com a escala de Jadad, cinco estudos obtiveram quatro pontos e oito, receberam cinco pontos, tendo, portanto, baixo risco de viés.

TABELA 3 – Identificação e Classificação dos Estudos Selecionados

Título	Autores	Ano de publicação	Local de realização	Figueiredo & Tavares Neto	Jadad scale
ASMA					
Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma.	CASALE, T. B. <i>et al</i>	2018	EUA/Europa	B	4 pt
Dupilumab	CASTRO,	2018	Internacion	B	5 pt

efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma.	Mario <i>et al.</i>		al*		
Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma.	ESQUIVE L, Ann <i>et al.</i>	2017	EUA	B	4 pt
Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study).	NIVEN, Robert M. <i>et al.</i>	2016	Europa	A	4 pt
Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma.	OHTA, Ken <i>et al.</i>	2018	Ásia	A	4 pt
Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled	PARK, Hae-Sim <i>et al.</i>	2019	Ásia	A	5 pt

Eosinophilic Asthma.					
A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan.	PARK, Hae-Sim <i>et al.</i>	2016	Ásia	A	5 pt
Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma.	RABE, Klaus F. <i>et al.</i>	2018	Internacional*	B	5 pt
Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations.	TEACH, Stephen J. <i>et al.</i>	2015	EUA	A	5 pt
Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels.	WENZEL, Sally <i>et al.</i>	2013	EUA	A	5 pt
DERMATITE ATÓPICA					
Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate	DE BRUIN-WELLER, Marjolein <i>et al.</i>	2018	Europa	A	5 pt

response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ).					
Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.	HAMILTON, Jennifer D. <i>et al.</i>	2014	EUA	B	4 pt
Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	SIMPSON, Eric L. <i>et al.</i>	2016	América do Norte/Europa/Ásia	A	5 pt

* Internacional: ensaio com pacientes em cinco continentes.

6.2 Populações de estudo

6.2.1 Asma alérgica

Em relação aos estudos envolvendo omalizumab, o ensaio clínico PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations) foi um estudo com três braços, randomizado, duplo-cego, duplamente controlado por placebo e multicêntrico. Este avaliou a redução da taxa de exacerbações durante o outono em 478 crianças com idade entre seis e 17 anos, diagnosticadas com

asma alérgica, por meio da intervenção com omalizumab, corticoterapia ou placebo iniciados quatro a seis semanas antes do retorno às aulas por 90 dias de tratamento. Assim, o estudo de Teach *et al.* (2015) utilizou-se das informações obtidas do estudo PROSE e descreveu o efeito do omalizumab, do corticoide inalatório e do placebo em impedir as exacerbações durante o outono.

O estudo Niven *et al.* (2016) descreveu o impacto do omalizumab na mudança na média de dose diária de corticoterapia oral durante o período de 12 meses, em 58 pacientes adultos com idade a partir de 16 anos e diagnóstico de asma alérgica persistente.

Enquanto isso, Esquivel *et al.* (2017) relatou resultados do estudo PROSE e analisou se a terapia para reduzir IgE seria responsável por reduzir a frequência e duração das infecções por rinovírus, a partir da comparação entre o tratamento com omalizumab e com placebo.

O ensaio de Casale *et al.* (2018) utilizou dados de dois ensaios clínicos randomizados em fase II, em 1071 pacientes, com idade a partir de 12 anos e diagnosticados com asma alérgica, durante 16 semanas.

Em relação às pesquisas com o benralizumab, tem-se que o estudo de Park *et al.* (2016) foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o qual avaliou 106 pacientes asmáticos e suas taxas de exacerbações após 52 semanas de acompanhamento com uso de doses diferentes de benralizumab - 2 mg, 20 mg ou 100 mg.

No artigo por Ohta *et al.* (2018) os autores avaliaram a eficácia e segurança do benralizumab em pacientes japoneses participantes da fase III do ensaio clínico CALIMA, com tratamento durante oito semanas. Esta amostra consistiu de 83 pacientes japoneses, com idade entre 12 e 75 anos, com asma eosinofílica severa e descontrolada.

Já no ensaio de Park *et al.* (2019) os autores utilizaram dados da fase III do ensaio clínico SIROCCO para avaliar a eficácia e segurança deste imunobiológico em 122 pacientes coreanos com asma eosinofílica severa e descontrolada. Neste

ensaio, os pacientes receberam benralizumab a cada 4 ou 8 semanas ou placebo a cada 4 semanas, durante 48 semanas.

Nos ensaios com o dupilumab, em um estudo de fase 2A, Wenzel *et al.* (2013), avaliou a resposta ao dupilumab de 104 indivíduos, entre 18 e 65 anos, com asma persistente com níveis elevados de eosinófilos e mal controlados com corticoides inalatórios, tendo como desfecho primário de eficácia a ocorrência de exacerbação da asma durante o período de intervenção de 12 semanas. Rabe *et al.* (2018) randomizou 210 participantes, com mais de 12 anos, com asma grave dependente de glicocorticoide por via oral em um estudo fase 3 que avaliou a redução do uso de corticoide ao final do período de 24 semanas de tratamento com dupilumab. Já Castro *et al.* (2018), que incluiu 1902 pacientes, também com idade superior a 12 anos, analisou o número de exacerbações graves por paciente-ano durante o período de intervenção de 52 semanas com o dupilumab.

6.2.2 Dermatite atópica

Com relação aos estudos envolvendo o dupilumab, na segunda fase de um estudo também randomizado e duplo-cego, Hamilton *et al.* (2014) fez a análise da pele de 18 participantes, maiores de 18 anos, com dermatite atópica, e avaliou a resposta destes ao tratamento com dupilumab através da comparação da pontuação do EASI score de base com a pontuação ao final das quatro semanas de intervenção. Já Simpson *et al.* (2016), em dois ensaios clínicos randomizados de fase 3, de design idêntico (SOLO 1 e SOLO 2), avaliou a resposta ao dupilumab, através do IGA score, de 1379 pacientes, maiores de 18 anos, com dermatite atópica moderada a grave mal controlados com o tratamento tópico, também durante 16 semanas. O LIBERTY AD CAFÉ (2017), um ensaio clínico fase 3, avaliou a eficácia do dupilumab, durante 16 semanas, através da diminuição do EASI score em 325 pacientes, com mais de 18 anos, diagnosticados com dermatite atópica crônica com resposta ou intolerância inadequada à ciclosporina A ou quando esta droga não era aconselhável.

6.3 Melhora clínica de acordo com o critério avaliado

6.3.1 Asma alérgica

Nos ensaios clínicos referentes à asma alérgica utilizando o omalizumab, apenas um estudo dentre os selecionados utilizou a redução do uso de corticoterapia como principal critério de avaliação da melhora clínica dos pacientes da amostra. No estudo de Niven *et al.* (2016), com omalizumab, a dose média de corticoide diária reduziu em 1,61 mg/paciente/dia, sendo a taxa de resposta ao imunobiológico em 16 semanas de 82,4%. Dos pacientes que no início do estudo encontravam-se em uso contínuo de corticoterapia, após os doze meses com omalizumab, 15,8% interromperam completamente a terapia com corticoide.

Sobre os resultados obtidos por Esquivel *et al.* (2017), observou-se que o omalizumab reduziu a duração das exacerbações durante o outono causadas por infecções decorrentes do rinovírus, 12,4 dias com placebo e 11,2 dias com omalizumab, porém não alterou a frequência desse tipo de exacerbação. O ensaio de Teach *et al.* (2015) também analisou o contexto da descompensação no outono em asmático. Nesse caso, a taxa de exacerbação no respectivo período foi menor no grupo que usou omalizumab (11,3%) quando comparado ao grupo placebo (21,0%), apesar da diferença entre omalizumab e corticoterapia não ter sido significativa.

Dentre os demais ensaios, Casale *et al.* (2018) identificou que a taxa de exacerbações foi de 0,066 em pacientes com omalizumab e no grupo com placebo foi de 0,147, o que representa uma redução de taxa relativa de 55%. Ainda, os pesquisadores verificaram que a diminuição foi mais pronunciada nos pacientes com contagens mais elevadas de eosinófilos (\geq a 300 células/ μ L) e com asma mais severa.

Para Park *et al.* (2016), as taxas de exacerbações anuais nos grupos que receberam 2 mg, 20 mg, 100 mg de benralizumab ou placebo corresponderam a 2,4, 1,9, 2,2 e 3,5, respectivamente; ou seja, a redução das taxas quando comparadas ao placebo foram equivalentes a 33, 45 e 36%. No subgrupo com

contagem plasmática de eosinófilos \geq a 300 células/ μ L, as reduções das taxas, respectivamente, representaram 61%, 61% e 40%.

Os ensaios de Ohta *et al.* (2018) e Park *et al.* (2019) seguiram metodologias semelhantes e ambos selecionaram pacientes com contagem plasmática de eosinófilos \geq a 300 células/ μ L. Ohta *et al.* (2018) verificou que os pacientes em terapia com 30 mg deste imunobiológico a cada quatro semanas obtiveram taxa de exacerbações anuais correspondente a 0,85 enquanto o grupo placebo obteve de 2,45, ou seja, ocorreu redução de 66% entre as duas populações. Em relação aos pacientes em uso de benralizumab a cada oito semanas, sua taxa de descompensação anual foi de 0,42%, com diminuição de 83% quando comparados com placebo.

Para Park *et al.* (2019), seus resultados demonstraram taxa de exacerbações por ano no grupo placebo, no grupo em uso de 30 mg de benralizumab a cada quatro semanas ou a cada oito semanas de, respectivamente, 2,67, 0,79 e 0,40. Assim, entre os pacientes com placebo e com o regime de quatro semanas, a redução das exacerbações correspondeu a 70%, e entre placebo e os asmáticos em regime de oito semanas de terapia com imunobiológico, a redução foi equivalente a 85%.

Com relação aos estudos utilizando dupilumab, Wenzel *et al.* (2013), em seu estudo multicêntrico, avaliou a ocorrência de exacerbação da asma durante as 12 semanas de intervenção com 300 mg de dupilumab uma vez por semana. Os indivíduos participantes receberam fluticasona e salmeterol duas vezes ao dia por quatro semanas. O LABA foi interrompido na semana quatro e o glicocorticoide inalatório foi diminuído e interrompido nas semanas seis e nove. Foi visto que ocorreu episódios de exacerbação em 26 pacientes, três deles do grupo que recebeu dupilumab, correspondendo a 6%, e 23 entre os 52 pacientes que receberam placebo (44%).

O ensaio clínico de Rabe *et al.* (2018) cujo critério para avaliar o desfecho primário foi a redução percentual da dose oral de glicocorticoide da linha de base à semana 24, que corresponde ao final do período de tratamento randomizado.

Foi, então, observado que um total 52% dos pacientes que estavam recebendo 300 mg de dupilumab subcutâneo a cada duas semanas como terapia adicional ao corticoide, não estavam mais utilizando esta última terapia ao final da 24ª semana. Em contrapartida, apenas 29% do grupo placebo não mais faziam uso de glicocorticoide. Também foi visto, como um dos desfechos secundários, uma taxa de 59% mais baixa de exacerbações graves de asma que o placebo na população geral com o tratamento com dupilumab.

Já como desfecho primário, Castro e colaboradores (2018), analisaram o número de exacerbações graves por paciente-ano durante o período de intervenção de 52 semanas, tendo sido mantidos medicamentos controladores da asma em uma dose estável como os beta-2 agonistas de ação prolongada. Entre os pacientes que receberam 200 mg de dupilumab a cada duas semanas, a taxa anualizada ajustada de exacerbações graves de asma foi de 0,46. Em comparação ao grupo placebo, a mesma taxa foi de 0,87, correspondendo a uma taxa 47,7% menor com o dupilumab do que com o placebo. Observado também que a taxa de exacerbações para os pacientes que receberam 300 mg do imunobiológico a cada duas semanas foi de 0,52 enquanto que no placebo combinado, 0,97. Assim, a taxa foi 46% menor com o dupilumab do que com o placebo.

6.3.2 Dermatite atópica

No ensaio clínico randomizado de Hamilton *et al.* (2014), a resposta ao tratamento com dupilumab foi avaliada a partir do Eczema Area and Severity Index (EASI *score*). O período de intervenção durou quatro semanas em que uma parte dos indivíduos recebeu 150 mg de dupilumab, outra 300 mg e as demais, placebo e foi permitido o uso apenas de emolientes, sem outra terapia adicional. Foi feita uma comparação entre o EASI *score* de base e ao final da quarta semana. Entre os pacientes que receberam 150 mg de dupilumab houve uma alteração percentual média de -43,8% na pontuação do EASI na semana quatro. Já no grupo que recebeu 300 mg, essa alteração percentual média foi de -68,9% e no grupo placebo de -23,6%. Assim, foi observada uma melhora significava entre os adultos tratados com o imunológico em comparação aos do grupo placebo.

O Investigator Global Assessment (IGA) *scale* para dermatite atópica foi o desfecho primário escolhido por Simpson *et al.* (2016). Foi avaliada a proporção de pacientes com uma pontuação no IGA de 0 ou 1 e uma redução na linha de base de pelo menos dois pontos ao final do período de intervenção. Nesse ensaio, os participantes também foram divididos em três grupos nos que receberam 300 mg semanais de dupilumab, 300 mg a cada duas semanas e placebo durante 16 semanas. No SOLO 1, foram obtidos os resultados de que 37% do grupo semanal, 38% do grupo que recebeu a cada duas semanas e apenas 10% do grupo placebo alcançou o desfecho primário. Já no SOLO 2, o desfecho em questão ocorreu em 36% tanto dos pacientes que receberam semanalmente como dos que receberam a cada duas semanas versus 8% do placebo.

Em relação ao estudo multicêntrico LIBERTY AD CAFÉ (2017), foi utilizada a proporção de pacientes com $\geq 75\%$ de melhora em relação à linha de base no *score* EASI (EASI-75) na 16^a semana como desfecho primário. Foram comparados os pacientes que recebiam 300 mg de dupilumab subcutâneo semanalmente, os que receberam 300 mg a cada duas semanas com os do grupo placebo, todos associados a terapia com corticoide tópico. O percentual de pacientes que atingiram o EASI-75 ao final da semana 16 foi de 59,1% entre os indivíduos do grupo com tratamento subcutâneo semanal com o imunobiológico, 62,6% nos com terapia a cada duas semanas versus 29,6% do grupo placebo.

6.4 Efeitos adversos

6.4.1 Asma alérgica

Acerca dos efeitos adversos observados nos estudos com o uso do omalizumab, tem-se que durante a apresentação dos resultados dos trabalhos de Casale *et al.* (2018) e de Esquivel *et al.* (2017), os dados sobre essa variável não foram relatados. Em relação a Teach *et al.* (2015), 54,5% dos pacientes no grupo do omalizumab desenvolveram efeitos adversos, e 54,8% no grupo com placebo. Foram encontrados números absolutos iguais para desordens gerais e reações do sítio de injeção (63) e para infecções e infestações (63) no grupo com omalizumab, enquanto no grupo placebo os valores corresponderam a 10 e 22 participantes, respectivamente. Já para Niven *et al.* (2016), o efeito adverso mais frequentemente

encontrado foi exacerbação de asma, enquanto artralgias e parestesias orais dividiram o segundo lugar.

Sobre os estudos com o benralizumab, no ensaio clínico de Park *et al.* (2016), o efeito adverso mais comumente identificado foi a nasofaringite, encontrado em 38,5% dos pacientes que apresentaram reações adversas do grupo com 2 mg de benralizumab, 40% no grupo com 20 mg e 11,5% com 100 mg. Todos os valores foram menores daquele verificado no placebo (50%). Com números iguais de pacientes acometidos tem-se, em segundo lugar, as reações do sítio de injeção (não identificadas no placebo) e as IVAS. Esta última foi menos frequente nos pacientes com doses de 2 e 20 mg de benralizumab (26,9% e 24%), porém os resultados entre placebo e pacientes com dose de 100 mg foram semelhantes (ambos com 30,8%). Enquanto as porcentagens de reações do sítio de injeção daqueles no grupo de 2 mg correspondeu a 15,4%, de 20 mg correspondeu a 36,0% e de 100 mg a 30,8%.

Na avaliação feita por Ohta *et al.* (2018), o efeito adverso mais verificado foi a nasofaringite e em segundo lugar a pneumonia bacteriana. No grupo que recebeu o imunobiológico a cada quatro semanas, a frequência de nasofaringite correspondeu a 40% e de pneumonia a 13%, enquanto que no grupo que recebeu a medicação a cada oito semanas, os valores corresponderam a 33% e 13%, respectivamente. Em relação ao grupo placebo, este obteve uma quantidade maior de nasofaringite (38%), porém menor de pneumonia bacteriana (6%).

Nesse contexto, Park *et al.* (2019) verificaram a infecção de vias aéreas superiores como principal efeito adverso - 38% e 24% nos grupos que receberam benralizumab por quatro e por oito semanas, respectivamente. E o segundo mais frequente foi a nasofaringite, com 18% para os pacientes medicados a cada quatro semanas e 22% para os medicados a cada oito semanas. No grupo placebo foi identificado valor intermediário de IVAS, correspondente a 32%, e valor superior de nasofaringite (24%), quando comparado aos pacientes com benralizumab.

Com relação aos ensaios referentes ao dupilumab, reação no sítio de injeção foi o evento adverso mais relatado no estudo de Wenzel *et al.* (2013), sendo observado em 15 pacientes (29%) do grupo dupilumab em relação a 10% do grupo

placebo. Nasofaringite e IVAS aparecem em segundo lugar com 9% cada, sendo uma porcentagem menor do que a encontrada no grupo placebo (17%) em relação à IVAS, porém foi maior com relação à nasofaringite que apresentou apenas 4%.

Em Rabe *et al.* (2018) o evento adverso mais frequente dentro do grupo que utilizou dupilumab foi a eosinofilia que ocorreu em 14% dos pacientes, porém foram apenas resultados laboratoriais sem qualquer repercussão clínica contra 1% no grupo placebo. Reação no sítio de injeção foi observado em 9% dos indivíduos contra 4% do placebo. Já as infecções de via aérea superior (IVAS), também relatadas em 9% dos pacientes do grupo dupilumab, foram menos frequentes do que no grupo placebo que ocorreu em 18%. O aparecimento de eventos adversos foi semelhante no grupo dupilumab e no placebo.

No ensaio clínico de Castro *et al.* (2018), a incidência de efeitos adversos também foi semelhante entre o grupo placebo e o grupo dupilumab. Dentre os eventos adversos relatados, o mais frequente foi a reação no sítio de injeção que apareceu em 16,8% do grupo dupilumab (15,2% da população que recebeu 200 mg de dupilumab e 18,4% dos que receberam 300 mg de dupilumab) contra 7,9% do grupo placebo. Já a infecção viral de via aérea superior aparece, também em segundo lugar, em 18,2% dos pacientes do grupo dupilumab (10,2% do grupo que recebeu 200 mg e 12,2%, do de 300 mg), menos do que o grupo placebo que ocorreu em 19,6%.

6.4.2 Dermatite atópica

Nos ensaios clínicos com pacientes com diagnóstico de dermatite atópica, Hamilton *et al.* (2014) não relatou os efeitos adversos relacionados ao uso do dupilumab. Nos estudos SOLO 1 e SOLO 2, de Simpson *et al.* (2016), os eventos adversos mais incidentes foram reações no sítio de injeção e nasofaringite. No SOLO 1, 19% dos pacientes que recebiam dupilumab semanalmente e 8% nos que recebiam a cada 2 semanas desenvolveram reação no sítio de injeção. Este mesmo sintoma, no SOLO 2, foi relatado por 13% do grupo dupilumab semanal e 14% do grupo dupilumab a cada 2 semanas. Em ambos os estudos, apenas em 6% dos grupos placebo foi observado esse efeito.

Em SOLO 1 e 2, também foi observado nasofaringite com relativa frequência. No SOLO 1, esse sintoma aparece em 10% e 11% no grupo dupilumab semanal e a cada duas semanas respectivamente e em 17 pacientes (8%) no grupo placebo. Já no Solo 2, tanto o grupo dupilumab semanal como a cada duas semanas, apresentou 8% de incidência de nasofaringite versus 22 pacientes (9%) do grupo placebo.

Já Weller *et al.* (2017), no estudo LIBERTY AD CAFÉ, que descreveu eventos adversos relatados por mais de 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento, teve como o efeito adverso de maior incidência, a conjuntivite. Este evento apareceu em 16% nos pacientes que recebiam dupilumab semanalmente e em 28% nos que recebiam a cada duas semanas contra 11% do grupo placebo. Também houve relato de perturbação no local da injeção sobretudo no grupo dupilumab onde 30 pacientes apresentaram esse evento - 19% da população que recebia 300 mg de dupilumab semanalmente e 8,4% no que recebeu a cada duas semanas -, contra 12 pacientes no grupo placebo. Outro evento frequente observado foi a nasofaringite que ocorreu em 15,5% dos pacientes que receberam o imunobiológico semanalmente e cerca de 20% nos que recebiam a cada duas semanas, enquanto que no placebo a taxa foi de 16,7%.

7. DISCUSSÃO

7.1 Asma alérgica

A partir do levantamento de dados, constatou-se que, dentre os estudos com omalizumab, benralizumab e dupilumab, todos os ensaios demonstraram benefício quando comparados ao placebo na utilização de imunobiológico como terapia alternativa ao tratamento padrão para asma alérgica, tanto pela redução da quantidade de exacerbações quanto pela diminuição do uso de corticoterapia.

Em relação aos ensaios com número de exacerbações como desfecho primário, verificou-se que mesmo com métodos diferentes para qualificar a exacerbação, em todos os estudos selecionados a terapia com imunobiológicos foi responsável por reduções maiores na taxa de exacerbações quando comparados com placebo. Nesse raciocínio, Casale *et al.* (2018) e Castro *et al.* (2018) ambos evidenciaram, a partir do omalizumab e do dupilumab, valores semelhantes de diminuições relativas ao placebo, correspondendo a 55% e 47,7% respectivamente. Ainda, no ensaio de Wenzel *et al.* (2013), a intervenção com dupilumab promoveu queda, também significativa, desse desfecho primário. E, é interessante frisar que no caso do estudo de Casale *et al.* (2018), a terapia com omalizumab em pacientes com asma mais severa desencadeou reduções ainda mais pronunciadas da quantidade de exacerbações.

Para Ohta *et al.* (2018) e Park *et al.* (2019), independentemente do tempo de aplicação do benralizumab, as taxas de exacerbações nos grupos-controle foram inferiores aos grupos-placebo. Também nesse contexto, em indivíduos com asma eosinofílica, a pesquisa de Park *et al.* (2016) evidenciou benefício com a administração do benralizumab em todas as doses estudadas, embora a dose de 20 mg tenha apresentado melhor benefício.

Quanto a análise das exacerbações, os resultados de Esquivel *et al.* (2017) e Teach *et al.* (2015) identificaram benefícios com o uso do omalizumab na quantidade de descompensações no outono após a terapia com este imunobiológico, semelhante aos ensaios anteriormente citados, e também na duração das infecções decorrentes do rinovírus no caso de Esquivel *et al.* (2017).

Apesar de intervenções com durações diferentes e de avaliarem de maneiras distintas a redução de corticoterapia sistêmica, Nivel *et al.* (2016) e Rabe *et al.* (2018) demonstraram que os imunobiológicos foram capazes de diminuir a quantidade necessária de corticoide oral dos pacientes asmáticos. Inclusive, em uma parcela de cada ensaio alguns destes pacientes interromperam completamente a terapia com corticoide, sendo 15,8% naqueles em uso de omalizumab e 52% no grupo com dupilumab.

É válido ressaltar que Rabe *et al.* (2018), avaliou secundariamente a taxa de exacerbações, sendo então observada uma taxa de 59% mais baixa de exacerbações graves de asma que o placebo na população geral com o tratamento com dupilumab durante o período de intervenção. Castro *et al.* (2018) e Wenzel *et al.* (2013) igualmente mostraram melhora significativa das exacerbações com o uso do dupilumab.

A partir da análise dos dados sobre os eventos adversos mais frequentemente relatados, observamos que a maioria dos estudos mostrou que o relato desses sintomas foi maior entre os pacientes do grupo placebo, e dentre os mais prevalentes, destacam-se as infecções de vias aéreas superiores e as reações de sítio de injeção do medicamento. Assim, os imunobiológicos aqui estudados não ofereceram grandes efeitos indesejados nos pacientes que o utilizaram. No grupo placebo, vemos que os eventos relatados se tratam, em sua maioria, de infecções de vias aéreas que podem, em muitos casos, ser relacionadas às próprias exacerbações da asma que foram maiores nesse grupo.

A ocorrência de afecções infecciosas das vias aéreas foi significativa nos pacientes em uso de omalizumab e benralizumab, sendo as infecções de vias aéreas superiores e nasofaringites as responsáveis pelos eventos adversos mais prevalentes em três dos ensaios selecionados. Inclusive, ambas afecções também aparecem em segundo lugar em frequência nos estudos de Park *et al.* (2019) e Park *et al.* (2016). No entanto, nos estudos com o dupilumab como terapia para asma, as IVAS e nasofaringites foram relatadas apenas em segundo lugar, porém esta queixa obteve maiores taxas na população que recebeu placebo, mostrando sua pouca relação com o uso do imunobiológico.

Entre os indivíduos que receberam a terapia com o dupilumab, foi relatado com bastante frequência as reações no sítio de injeção tanto no estudo de Castro *et al.* (2018) como no de Wenzel *et al.* (2013), enquanto que no tratamento com benralizumab sua ocorrência se manteve em segundo lugar em termos de frequência em Park *et al.* (2016). A partir deste dado, vemos a relação significativa com o uso dos imunobiológicos, conformando um dos principais efeitos relatados.

No ensaio de Castro *et al.* (2018), onde a parte da população em que o dupilumab foi administrado, foi dividida em uma parcela para receber 200 mg do imunobiológico a cada duas semanas e a outra 300 mg a cada duas semanas. Em um comparativo entre esses dois grupos, observamos que as taxas de redução das exacerbações e dos efeitos adversos não são díspares, embora o grupo em que 300 mg foram administrados tenham uma maior percentagem de redução das exacerbações e dos eventos adversos mais frequentes, mostrando a correlação dose-evento adverso.

7.2 Dermatite atópica

Devido a todos os estudos selecionados sobre o dupilumab na DA para fazer parte desta revisão da literatura terem utilizado somente pacientes maiores de 18 anos, encontramos uma limitação, não podendo ser estabelecidos comparações para a faixa etária infantil, a mais acometida por esta condição.

Analisando os desfechos primários, observamos que todos os ensaios clínicos randomizados resultantes desta revisão foram avaliados através de escores que, como citado por PONTE 2018, têm sido a forma preferida pelos estudos para verificar a eficácia de imunobiológicos na dermatite atópica. As pontuações utilizadas pelos *clinical trials* encontrados, EASI score e IGA scale, também são citados na literatura como sendo dois dos mais utilizados por seu respaldo científico para esse tipo de análise, sendo o EASI score e suas variantes, a exemplo do EASI-75, os mais bem conceituados.

Apenas o estudo LIBERTY AD CAFÉ (2017) comparou os resultados do dupilumab associado à terapia com corticoide tópico, enquanto o estudo de Hamilton *et al.* (2014) e o de Simpson *et al.* (2016) não permitiram terapias

concomitantes, avaliando assim os resultados da terapia sem a interferência de outros tipos de tratamento.

Em relação aos percentuais de melhora dos sintomas da DA através dos desfechos primários, observamos que independente da dose, todos os ensaios clínicos encontrados para esta revisão comprovaram a superioridade do tratamento do dupilumab contra o placebo.

Foi observado, tanto no ensaio LIBERTY AD CAFÉ (2017) como no de Simpson *et al.* (2016) que o esquema semanal e a cada duas semanas, que foi antecedido por uma dose de ataque de 600 mg, mostrou resultados semelhantes em relação às escalas utilizadas como desfecho primário. Já no estudo de Hamilton *et al.* (2014), onde foi comparada a dose de 150 mg com a dose de 300 mg, esta última apresentou poder superior em reduzir a pontuação do EASI e mostra a correlação desta maior dose com o melhor desfecho. Como descrito na literatura por Reis & Aarestrup (2019), é a dose de ataque de 600 mg de dupilumab seguida por 300 mg a cada duas semanas, o esquema recomendado atualmente.

Em se tratando dos efeitos adversos, observamos que o percentual dos efeitos adversos mais frequentes, tanto no LIBERTY AD CAFÉ (2017) quanto no estudo de Simpson *et al.* (2016), foram ligeiramente maiores nos grupos que receberam 300 mg de dupilumab semanalmente. Dessa forma, a dose semanal não é a que oferece maior benefício clínico, pois se associa com mais eventos adversos e não proporcionou um percentual de melhora nos escores avaliados tão significativo quando comparada com a dose a cada duas semanas.

A nasofaringite, além da reação no sítio de injeção, também foi um ponto em comum, porém a sua maior taxa foi em relação ao grupo placebo no ensaio de Simpson *et al.* (2016), enquanto que no LIBERTY AD CAFÉ (2017), os percentuais foram semelhantes no grupo dupilumab e no grupo placebo, mostrando sua pouca associação, segundo esses ensaios, ao uso do dupilumab.

8. CONCLUSÕES

Os imunobiológicos, em especial o omalizumab e o dupilumab, já despontam como uma importante opção terapêutica para as doenças alérgicas, como a asma alérgica e dermatite atópica moderada a grave, no presente cenário. Os estudos avaliados, ao todo bem conduzidos e com boas metodologias, nos permitem constatar a sua eficácia a partir dos critérios escolhidos como desfechos primários que são bem recomendados pela literatura.

Em se tratando da faixa etária do público alvo, em especial ao dupilumab como esquema terapêutico para a dermatite atópica, não se teve como resultado, desta revisão, nenhum trabalho que demonstrasse a sua eficácia e segurança entre a população pediátrica. No entanto, recentemente o dupilumab foi liberado para ser usado em crianças a partir de 12 anos. Assim, levando em consideração que a dermatite atópica afeta grandemente esta faixa etária, é importante o estudo dessa droga, que tanto beneficiou os adultos, nestes pacientes.

Apesar de o dupilumab atualmente não ser utilizado para uso na asma, os estudos aqui apresentados demonstraram a sua boa resposta na redução das exacerbações e da corticoterapia, mostrando que ele pode ter um papel importante no controle das formas mais graves dessa doença.

Sobre o benralizumab, pode-se constatar que se trata de mais um imunobiológico promissor para o tratamento da asma eosinofílica severa, mostrando bons resultados quanto a sua eficácia e segurança, tendo sido licenciada como terapia complementar pelo FDA para esta patologia em 2017 e pela Anvisa, em 2018. Assim, abre-se ainda mais o leque de possibilidades para aqueles que não apresentam bom controle dos seus sintomas.

Com relação à segurança, pudemos observar, a partir da revisão dos ensaios clínicos, que os eventos adversos não oferecem tantos riscos graves aos pacientes que utilizam esse tipo de terapia.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.
2. AGONDI, Rosana C. et al. **Anticorpos monoclonais no tratamento da asma**. Rev. bras. alergologia imunopatol, v. 35, n. 5, p. 177-182, 2012.
3. ANTUNES, Adriana et al. Guia **Prático em Atualização em Dermatite Atópica** – Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 1, n. 2, 2017.
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA (ASBAI). **A doença do século XXI – Alergia – Perguntas e respostas**. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, 2012.
5. ATKINS, D. **Diagnóstico de Doenças Alérgicas. Tratado de Pediatria**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, p. 938-942.
6. BIMESTRAL, Publicação. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012**. J Bras Pneumol, v. 38, n. Suplemento 1, 2012.
7. BROM, Luas et al. Novos **biológicos para asma: terapia anti-interleucina-5**. Jornal Brasileiro de Alergia e Imunologia, v. 3, n. 5, p. 197-204, 2015.
8. BUSSE, William W. **Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care**. Allergy International, v. 68, n. 2, p. 158-166, 2019.
9. CASTRO, Aldemar Araujo. **Revisão sistemática e meta-análise**. Compacta: temas de cardiologia, v. 3, n. 1, p. 5-9, 2001.
10. CHIA, Justin C.; MYDLARSKI, P. Régine. **Dermatologic uses of omalizumab**. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 28, n. 4, p. 332-337, 2017.
11. COUMOU, Hanneke; BEL, Elisabeth H. **Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. Expert review of respiratory medicine**, v. 10, n. 10, p. 1093-1103, 2016.
12. GALVÃO, Clóvis Eduardo Santos; CASTRO, Fábio F. Morato. **As alergias respiratórias**. Revista de Medicina, v. 84, n. 1, p. 18-24, 2005.
13. KHAN, Khalid S. et al. **Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews**. NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001.
14. MENZELLA, Francesco et al. Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: has it an advantage over its competitors?. **Drugs in context**, v. 8, 2019.

15. MCKAY, D. A. **Cutaneous allergy**. JR Coll Physicians Edinb, v. 43, p. 241-5, 2013.
16. NAIR, Parameswaran et al. **Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma**. New England Journal of Medicine, v. 376, n. 25, p. 2448-2458, 2017.
17. NUTTEN, Sophie. **Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors**. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 1, p. 8-16, 2015.
18. PONTE, Pedro. **Tratamento da Dermatite Atópica Moderada a Grave em Adultos**. Revista SPDV, v. 76, n. 4, 2018.
19. REIS, Atualpa Pereira dos; AARESTRUP, Fernando Monteiro. **Imunoterapia e Imunobiológicos na Dermatite Atópica**. Arquivos de Asma, Alergia e Imunoterapia, v. 3, n. 2, p. 123-132, 2019.
20. REGATEIRO, Frederico; MOURA, Ana L.; FARIA, Emília. **Novos biológicos para o tratamento da asma**. Revista Portuguesa de Imunoalergologia, v. 25, n. 2, p. 99-113, 2017.
21. SKOLNIK, Neil S.; CARNAHAN, Sean P. **Primary care of asthma: new options for severe eosinophilic asthma**. Current medical research and opinion, v. 35, n. 7, p. 1309-1318, 2019.
22. SOLÉ, Dirceu et al. **II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006**. Rev Bras Alerg Imunopatol, v. 29, n. 1, p. 29-58, 2006.
23. SOLÉ, Dirceu et al. **Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC)-Fase 3**. Jornal de Pediatria, v. 82, n. 5, 2006.
24. STIRBULOV, Roberto; BERND, Luiz Antônio G.; SOLE, Dirceu. **IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma**. 2006.
25. WOLFF, Priscila G.; GELLER, Mario. **Avanços recentes no emprego de imunobiológicos nas doenças alérgicas**. Jornal Brasileiro de Alergia e Imunologia, v. 2, n. 4, p. 132-138, 2014.
26. XIONG, Xiao-feng et al. **Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials**. Respiratory research, v. 20, n. 1, p. 108, 2019.

REFERÊNCIA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

CASALE, T. B. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, v. 73, n. 2, p. 490-497, 2018.

CASTRO, Mario et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 26, p. 2486-2496, 2018.

DE BRUIN- WELLER, Marjolein et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo- controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 5, p. 1083-1101, 2018.

ESQUIVEL, Ann et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 196, n. 8, p. 985-992, 2017.

HAMILTON, Jennifer D. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 134, n. 6, p. 1293-1300, 2014.

NIVEN, Robert M. et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ open*, v. 6, n. 8, p. e011857, 2016.

OHTA, Ken et al. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergology International*, v. 67, n. 2, p. 266-272, 2018.

PARK, Hae-Sim et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy, asthma & immunology research*, v. 11, n. 4, p. 508-518, 2019.

PARK, Hae-Sim et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *International archives of allergy and immunology*, v. 169, n. 3, p. 135-145, 2016.

RABE, Klaus F. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 26, p. 2475-2485, 2018.

SIMPSON, Eric L. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 24, p. 2335-2348, 2016.

TEACH, Stephen J. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 136, n. 6, p. 1476-1485, 2015.

WENZEL, Sally et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 26, p. 2455-2466, 2013.

APÊNDICE

FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

IMUNOBIOLOGÍCOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ALÉRGICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

1.Revisor:

Kyvia Cristiane Duarte Fernandes Maria Beatriz de Souza Moura

2.Identificação do Estudo:

2.1 Título: _____

2.2 Sobrenome do autor: _____

2.3 Ano de publicação: _____

3.Critérios de Sistematização

3.1– Variáveis relacionadas ao estudo:

Onde foi realizado o estudo:

Tipo de doença alérgica: asma dermatite atópica

Qual imunobiológico utilizado:

Critério utilizado para avaliar a eficácia:

Porcentagem de melhora de acordo com o critério avaliado

3.2– Variáveis relacionadas à população:

Idade:

Efeitos adversos:

4. Considerando as variáveis utilizadas, qual Classe se encaixa o artigo, segundo o protocolo de Figueiredo & Tavares-Neto:

Classe A (100% das variáveis): []

Classe B (86 a 99% das variáveis): []

Classe C (71 a 85% das variáveis): []

Classe D (51 a 70% das variáveis): []

Classe E (50% ou menos das variáveis pesquisadas): []

5. Caso o estudo seja um ensaio clínico randomizado, classificar segundo a Escala de Jadad:

O estudo foi descrito como randomizado?

A randomização foi descrita e é adequada?

Houve comparações e resultados?

As comparações e resultados foram descritos e são adequados?

Foram descritas as perdas e exclusões?

Total de pontos: _____

ANEXOS

Artigos produzidos para submissão em revista

DUPILUMAB NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Evania Claudino Queiroga de Figueiredo, autora

Maria do Socorro Viana de Sá, co-autora

Kyvia Cristiane Duarte Fernandes, co-autora e graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande (e-mail: kyviafernandes@gmail.com)

Maria Beatriz de Souza Moura, co-autora e graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande (e-mail: mbeatrizmoura@gmail.com)

Introdução: Os imunobiológicos despontam como uma alternativa para algumas condições alérgicas graves, entre elas a dermatite atópica (DA). **Objetivo:** Verificar que o dupilumab comparado com o placebo contribui para a melhora clínica dos pacientes com dermatite atópica que não apresentam boa resposta aos tratamentos convencionais. **Método:** Revisão sistemática com análise secundária de dados de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo sobre o uso do dupilumab no tratamento da dermatite atópica, utilizando-se o descritor “dupilumab alergia” e seu correspondente em inglês, nos bancos de dados virtuais: LILACS, MEDLINE, Pubmed e Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados:** Foi observado, nos ensaios clínicos selecionados, que o dupilumab apresentou boa resposta para o controle da DA moderada a grave quando comparados com o grupo placebo. Além disso, observou-se maior prevalência de eventos adversos no grupo placebo, porém se verificou a ocorrência significativa de afecções das vias áreas e reação no sítio de injeção. **Conclusão:** Pôde-se observar, através da análise dos ensaios clínicos selecionados, que a dermatite atópica moderada a grave pode apresentar bom controle com a terapia complementar com imunobiológicos. Além disso, devido a análise também dos efeitos adversos, demonstra-se a segurança com o uso do dupilumab.

Palavras-chaves: alergia e imunologia, anticorpo monoclonal

DUPILUMAB IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW ABSTRACT

Introduction: Immunobiologicals are emerging as an alternative to some serious allergic conditions, especially atopic dermatitis (AD). **Objective:** To verify that dupilumab compared to placebo contributed to a better clinical control of patients diagnosed with atopic dermatitis who do not respond well to conventional treatments. **Method:** Systematic review with secondary analysis of placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial data on immunobiologicals used in the treatment of atopic dermatitis, using the descriptors: “dupilumab alergia” and their English correspondents in the virtual databases: LILACS, MEDLINE, Pubmed and Scielo in Portuguese, English and Spanish. **Results:** In these selected clinical trials, it was observed that dupilumab showed good response for moderate to severe atopic dermatitis control compared with the placebo group. In addition, we observed a higher prevalence of adverse events in the placebo group, but found a significant occurrence of airway disorders and injection site reaction. **Conclusion:** It

was observed, through the analysis of these selected clinical trials, that moderate to severe atopic dermatitis can be well controlled with complementary immunobiological therapy and with the analysis of adverse effects, safety with dupilumab is demonstrated.

Keywords: allergy and immunology, monoclonal antibody

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI), as doenças alérgicas acometem cerca de 30% da população mundial, sendo a rinite alérgica, a asma brônquica, a alergia alimentar e a dermatite atópica os exemplos mais frequentes ⁽¹⁾. Existe uma forte sugestão de que fatores genéticos combinados a fatores ambientais estão implicados na etiologia da alergia atópica, sendo a história familiar de extrema importância. As manifestações clínicas e patológicas estão associadas aos tecidos em que os mediadores dos mastócitos tem efeito e da cronicidade do processo inflamatório resultante.

Diante da considerável incidência das alergias no mundo, há uma vasta quantidade de medicamentos para o seu tratamento que mostram bons resultados, como é caso dos antialérgicos e corticóides. Apesar disso, existe uma parcela da população alérgica, como aqueles com dermatite atópica, que são refratários à terapia convencional.

Os anticorpos monoclonais, moléculas sintetizadas por organismos vivos, fazem parte dos designados “medicamentos biológicos” que atuam em alvos específicos da fisiopatologia da doença. Assim, os imunobiológicos despontam como uma excelente alternativa como mostrado por diversos estudos. Dentro dessa classe, o dupilumab vem apresentando excelentes resultados como terapia complementar para dermatite atópica moderada a grave ⁽²⁾.

Em 2014, foram realizados estudos com a utilização deste imunobiológico na dermatite atópica (DA) moderada a grave que apresentaram boa resposta em adultos e, desde então, muitos ensaios clínicos têm confirmado sua eficácia. Nesses estudos, dois instrumentos muito utilizados são o Eczema Score and Severity Index (EASI score) e o Investigator Global Assessment (IGA) *scale* que figuram entre índices mais bem-conceituados, em especial o EASI *score* ⁽³⁾.

O dupilumab foi primeiro imunológico aprovado pelo US Food and Drug Administration (FDA), pelo European Medicines Agency (EMA) e pela Anvisa, em 2017, para tratamento da DA para uso clínico em adultos com DA moderada a grave e que não estão bem controlados com as terapias habituais ⁽⁴⁾. Recentemente, neste ano de 2019, obteve aprovação para ser utilizado por pacientes maiores de 12 anos com DA.

2. METODOLOGIA

2.1 Desenho de estudo

A metodologia que foi utilizada neste trabalho parte da premissa de que uma revisão sistemática pretende responder a um questionamento específico, utilizando estratégias explícitas e sistemáticas para identificar, selecionar e analisar criticamente os estudos e, posteriormente, coletar e avaliar dados contidos nos trabalhos incluídos ⁽⁵⁾.

Para tal finalidade, optou-se por seguir as orientações da CDR Report produzido pelo NHS Centre of Reviews and Dissemination, University of York que orienta que a revisão seja realizada em nove passos para, assim, realizar uma revisão bem estruturada, conforme mostrado na TABELA 1 ⁽⁶⁾.

TABELA 1 – Nove passos para realizar uma revisão ⁽⁶⁾

Estágio I – Planejando a Revisão

Fase 0: Identificar necessidade da revisão

Fase 1: Preparação de proposta para a revisão sistemática

Fase 2: Desenvolvimento do projeto da revisão

Estágio II – Conduzindo a Revisão

Fase 3: Identificação da literatura

Fase 4: Seleção dos estudos

Fase 5: Avaliação da qualidade dos estudos

Fase 6: Extração dos dados e monitorização do progresso

Fase 7: Síntese dos dados

Estágio III – Apresentação do relatório e divulgação

Fase 8: Relatório e recomendações

Fase 9: Transferindo evidências para a prática

Realizou-se uma Revisão Sistemática de estudos acerca da utilização do Dupilumab na dermatite atópica, permitindo que fosse avaliada a sua eficácia em combater os sintomas dessa condição.

2.2 Estratégia para pesquisa

Neste estudo, a busca de artigos nos bancos de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e Scielo, ocorreu através do uso dos seguintes descritor: “*dupilumab alergica*” e seu respectivo termos em inglês. Apesar de o dupilumab não aparecer como descritor, o termo foi utilizado neste trabalho devido ao recente surgimento desse fármaco.

2.3 Critérios de seleção

2.3.1 Critérios de inclusão

Foram utilizados trabalhos publicados entre 2005 e julho de 2019 de forma completa, integral e gratuita que abordassem a avaliação dos resultados do Dupilumab na dermatite atópica em seres humanos. Também se considerou o tipo de estudo, sendo incluídos os Ensaio Clínicos Randomizados e Estudos Multicêntricos. Com relação ao idioma, foram incluídos apenas estudos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Além disso, foram incluídos somente os estudos sobre dermatite atópica que avaliasse a eficácia dos imunobiológico supracitado, como parâmetro principal, através do *EASI score* e *IGA scale*.

2.3.2 Critérios de exclusão

Artigos repetidos, com objetivo de analisar outros imunobiológicos que não o acima citado ou que não atendam a pelo menos 50% dos critérios de sistematização (vide 2.6) propostos. Também, os Ensaio Clínicos Randomizados que apresentaram pontuação menor ou igual a 3 na escala de Jadad foram excluídos.

2.4 Seleção de artigos

Realizou-se duas pesquisas com o descritor mencionado na seção 2.2, uma na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (contém os bancos de dados da LILACS e da Scielo) e outra na plataforma PubMed (contém os bancos de dados da MEDLINE).

Na BVS, de início foram obtidos 26 artigos a partir da busca com “dupilumab allergy”. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão foram obtidos 24 estudos, os quais foram excluídos, seis após análise do título, seis após análise do resumo e um por indisponibilidade de acesso gratuitamente.

Na PubMed, de início foram obtidos 258 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 53 artigos. Em seguida, 28 foram excluídos após análise do título, 15 após análise do resumo e sete após análise do texto completo.

Ao utilizar o descritor “dupilumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados.

Dessa forma, totalizaram-se seis estudos selecionados, um por meio da BVS e dois da PubMed.

2.5 Processo de coleta de dados

Para a extração das variáveis selecionadas para este estudo utilizou-se um formulário em forma de questionário com o objetivo de unificar a obtenção das informações relevantes.

2.6 Critérios de sistematização

Seguiu-se o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001) para a estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados. Para os estudos clínicos randomizados também foi utilizado o roteiro de Jadad (vide 5.7).

Assim, para a extração de dados dos estudos a fim de que os melhores artigos fossem selecionados, foram elencadas as seguintes variáveis:

- a) Variáveis relacionadas ao estudo:
 - Local de realização do estudo
 - Tipo de doença alérgica (asma, dermatite)
 - Imunobiológico utilizado
 - Critério utilizado para avaliar a eficácia
 - Porcentagem de melhora de acordo com o critério avaliado

- b) Variáveis relacionadas à população:
 - Idade
 - Efeitos adversos ao uso do imunobiológico

2.7 Risco de viés em cada estudo

A qualidade das informações disponibilizadas em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com o proposto abaixo:

- Classe A – 100% das variáveis;
- Classe B – 86 a 99% das variáveis;
- Classe C – 71 a 85% das variáveis;
- Classe D – 51 a 70% das variáveis;
- Classe E – 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

Os Ensaio Clínicos Randomizados também foram classificados de acordo com a Escala de Jadad (representada abaixo) que se baseia em uma lista de cinco perguntas, gerando um escore de 0 a 5, onde os estudos com pontuação $<$ ou $=$ a 3 são considerados com alto risco de viés.

<p><i>Jadad Scale</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. O estudo foi descrito como randomizado?2. A randomização foi descrita e é adequada?3. Houve comparações e resultados?4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?5. Foram descritas as perdas e exclusões?
--

Cada artigo foi analisado por duas pesquisadoras e, na presença de discordância, foi realizada reunião para a decisão final.

3. RESULTADOS

3.1 Qualidade dos artigos

Através dos critérios de seleção e sistematização, os ensaios clínicos randomizados utilizados nesta revisão sistemática estavam todos em língua inglesa. Com relação ao local de realização dos ensaios, todos eram multicêntricos, tendo a maioria ocorrido nos Estados Unidos.

TABELA 2 – Identificação e Classificação dos Estudos Selecionados

Título	Autores	Ano de publicação	Local de realização	Figueiredo & Tavares Neto	Jadad score
DERMATITE ATÓPICA					
Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ).	DE BRUIN-WELLER, Marjolein et al.	2018	Europa	A	5 pt
Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.	HAMILTON, Jennifer D. et al.	2014	EUA	B	4 pt
Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis.	SIMPSON, Eric L. et al.	2016	América do Norte/Europa/Ásia	A	5 pt

3.3 Populações de estudo

Nos estudos envolvendo o dupilumab na dermatite atópica, na segunda fase de um estudo também randomizado e duplo-cego, Hamilton *et al.* (2014) fez a análise da pele de 18 participantes, maiores de 18 anos, com dermatite atópica, e avaliou a resposta destes ao tratamento com dupilumab através da comparação da pontuação do EASI score de base com a pontuação ao final das 4 semanas de intervenção. O LIBERTY AD CAFÉ (2017), um ensaio clínico fase 3, avaliou a eficácia do dupilumab, durante 16 semanas, através da diminuição do EASI score em 325 pacientes, com mais de 18 anos, diagnosticados com dermatite atópica crônica com resposta ou intolerância inadequada à ciclosporina A ou quando esta droga não era aconselhável. Já Simpson *et al.* (2016), em dois ensaios clínicos randomizados de fase 3, de design idêntico (SOLO 1 e SOLO 2), avaliou a resposta ao dupilumab, através do IGA

score, de 1379 pacientes, maiores de 18 anos, com dermatite atópica moderada a grave mal controlados com o tratamento tóxico, também durante 16 semanas.

3.4 Melhora clínica de acordo com o critério avaliado

No ensaio clínico randomizado de Hamilton *et al.* (2014), a resposta ao tratamento com dupilumab foi avaliada a partir do Eczema Area and Severity Index (EASI *score*). O período de intervenção durou quatro semanas em que uma parte dos indivíduos recebeu 150mg de dupilumab, outra 300mg e as demais, placebo e foi permitido o uso apenas de emolientes, sem outra terapia adicional. Foi feita uma comparação entre o EASI score de base e ao final da 4ª semana. Entre os pacientes que receberam 150mg de dupilumab houve uma alteração percentual média de -43,8% na pontuação do EASI na semana quatro. Já no grupo que recebeu 300mg, essa alteração percentual média foi de -68,9% e no grupo placebo de -23,6%. Assim, foi observada uma melhora significava entre os adultos tratados com o imunológico em comparação aos do grupo placebo.

Em relação ao estudo multicêntrico LIBERTY AD CAFÉ, foi utilizado a proporção de pacientes com $\geq 75\%$ de melhora em relação à linha de base no *score* EASI (EASI-75) na 16ª semana como desfecho primário. Foram comparados os pacientes que recebiam 300mg de dupilumab subcutâneo semanalmente, os que receberam 300 mg a cada duas semanas com os do grupo placebo, todos associados a terapia com corticoide tóxico. O percentual de pacientes que atingiram o EASI-75 ao final da semana 16 foi de 59,1% entre os indivíduos do grupo com tratamento subcutâneo semanal com o imunobiológico, 62,6% nos com terapia a cada duas semanas versus 29,6% do grupo placebo.

O Investigator Global Assessment (IGA) score para dermatite atópica foi o desfecho primário escolhido por Simpson *et al.* (2016). Foi avaliada a proporção de pacientes com uma pontuação no IGA de 0 ou 1 e uma redução na linha de base de pelo menos 2 pontos ao final do período de intervenção. Nesse ensaio, os participantes também foram divididos em três grupos nos que receberam 300 mg semanais de dupilumab, 300 mg a cada duas semanas e placebo durante 16 semanas. No SOLO 1, foram obtidos os resultados de que 37% do grupo semanal, 38% do grupo que recebeu a cada duas semanas e apenas 10% do grupo placebo alcançou o desfecho primário. Já no SOLO 2, o desfecho em questão ocorreu em 36% tanto dos pacientes que receberam semanalmente como dos que receberam a cada 2 semanas versus 8% do placebo.

3.5 Efeitos adversos

Nos ensaios clínicos com pacientes com diagnóstico de dermatite atópica, Hamilton *et al.* (2014) não relatou os efeitos adversos relacionados ao uso do dupilumab. Já Weller *et al.* (2017), no estudo LIBERTY AD CAFÉ, que descreveu eventos adversos relatados por mais de 2% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento, teve como o efeito adverso de maior incidência, a conjuntivite. Este evento apareceu em 16% nos pacientes que recebiam dupilumab semanalmente e em 28% nos que recebiam a cada dois semanas contra 11% do grupo placebo. Também houve relato de perturbação no local da injeção sobretudo no grupo dupilumab onde 30 pacientes apresentaram esse evento - 19% da população que recebia 300 mg de dupilumab semanalmente e 8,4% no que recebeu a cada dois semanas. Outro evento frequente observado foi a nasofaringite que ocorreu em 15,5% dos pacientes que receberam o imunobiológico semanalmente e cerca de 20% nos que recebiam a cada duas semanas, enquanto que no placebo a taxa foi de 16,7%.

Nos estudos SOLO 1 e SOLO 2, de Simpson *et al.* (2016), os eventos adversos mais incidentes foram reações no sítio de injeção e nasofaringite. No SOLO 1, 19% dos pacientes que recebiam dupilumab semanalmente e 8% nos que recebiam a cada duas semanas desenvolveram reação no sítio de injeção. Este mesmo sintoma, no SOLO 2, foi relatado por 13% do grupo dupilumab semanal e 14% do grupo dupilumab a cada duas semanas. Em ambos os estudos, apenas em 6% dos grupos placebo foi observado esse efeito.

Em SOLO 1 e 2, também foi observado nasofaringite com relativa frequência. No SOLO 1, esse sintoma aparece em 10% e 11% no grupo dupilumab semanal e a cada duas semanas respectivamente e em 17 pacientes (8%) no grupo placebo. Já no Solo 2, tanto o grupo dupilumab semanal como a cada duas semanas, apresentou 8% de incidência de nasofaringite versus 22 pacientes (9%) do grupo placebo.

4. DISCUSSÃO

Devido a todos os estudos selecionados sobre o dupilumab na DA para fazer parte desta revisão da literatura terem utilizado somente pacientes maiores de 18 anos, encontramos uma limitação, não podendo ser estabelecidos comparações para a faixa etária infantil, a mais acometida por esta condição.

Analisando os desfechos primários, observamos que todos os ensaios clínicos randomizados resultantes desta revisão foram avaliados através de escores que, como citado por PONTE 2018, têm sido a forma preferida pelos estudos para verificar a eficácia de imunobiológicos na dermatite atópica. As pontuações utilizadas pelos *clinical trials* encontrados, EASI *score* e IGA *scale*, também são citados na literatura como sendo dois dos

mais utilizados por seu respaldo científico para esse tipo de análise, sendo o EASI *score* e suas variantes, a exemplo do EASI-75, os mais bem-conceituados.

Apenas o estudo LIBERTY AD CAFÉ (2017) comparou os resultados do dupilumab associado à terapia com corticoide tópico, enquanto o estudo de Hamilton *et al.* (2014) e o de Simpson *et al.* (2016) não permitiram terapias concomitantes, avaliando assim os resultados da terapia sem a interferência de outros tipos de tratamento.

Em relação aos percentuais de melhora dos sintomas da DA através dos desfechos primários, observamos que independente da dose, todos os ensaios clínicos encontrados para esta revisão comprovaram a superioridade do tratamento do dupilumab contra o placebo.

A dose de 300 mg deste imunobiológico foi utilizada nos esquemas de terapia de todos os estudos aqui encontrados. Foi observado, tanto no ensaio LIBERTY AD CAFÉ (2017) como no de Simpson *et al.* (2016) que o esquema semanal e a cada duas semanas, que foi antecedido por uma dose de ataque de 600 mg, mostrou resultados semelhantes em relação às escalas utilizadas como desfecho primário. Já no estudo de Hamilton *et al.* (2014) foi comparada a dose de 150 mg com a dose de 300 mg, esta última mostrando poder superior em reduzir a pontuação do EASI. Como descrito na literatura por Reis & Aarestrup (2019), é a dose de ataque de 600 mg de dupilumab seguida por 300 mg a cada duas semanas, o esquema recomendado atualmente.

Em se tratando dos efeitos adversos, observamos que o percentual dos efeitos adversos mais frequentes, tanto no LIBERTY AD CAFÉ (2017) quanto no estudo de Simpson *et al.* (2016), foram ligeiramente maiores nos grupos que receberam 300 mg de dupilumab semanalmente. A reação no sítio de injeção apareceu em ambos os estudos com um percentual significativo.

A nasofaringite também foi um ponto em comum, porém a sua maior taxa foi em relação ao grupo placebo no ensaio de Simpson *et al.* (2016), enquanto que no LIBERTY AD CAFÉ (2017), os percentuais foram semelhantes no grupo dupilumab e no grupo placebo, mostrando sua pouca associação, segundo esses ensaios, ao uso do imunobiológico. Já a conjuntivite aparece como o evento adverso mais frequente relatado no LIBERTY AD CAFÉ (2017) com taxas bastante significativas. Embora no estudo de Simpson *et al.* (2016) esse sintoma tenha sido citado, ele obteve taxas bem menores do que os efeitos relatados como mais frequente nos resultados deste estudo.

5. CONCLUSÕES

Os imunobiológicos, a exemplo do dupilumab, já despontam como uma importante opção terapêutica para as doenças alérgicas, como dermatite atópica moderada a grave, no presente cenário. Os estudos avaliados, ao todo bem conduzidos e com boas metodologias, nos permitem constatar a sua eficácia e segurança a partir dos critérios escolhidos como desfechos primários que são bem recomendados pela literatura.

Em se tratando da faixa etária do público alvo, em especial ao dupilumab como esquema terapêutico para a dermatite atópica, não se teve como resultado, desta revisão, nenhum trabalho que demonstrasse a sua eficácia e segurança entre a população pediátrica. No entanto, recentemente o dupilumab foi liberado para ser usado em crianças a partir de 12 anos. Assim, levando em consideração que a dermatite atópica afeta grandemente esta faixa etária, é importante o estudo dessa droga, que tanto beneficiou os adultos, nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA (ASBAI). A doença do século XXI – Alergia – Perguntas e respostas. Rio de Janeiro: RevinterLtda, 2012.
2. REGATEIRO, Frederico; MOURA, Ana L.; FARIA, Emília. Novos biológicos para o tratamento da asma. Revista Portuguesa de Imunoalergologia, v. 25, n. 2, p. 99-113, 2017.
3. PONTE, Pedro. Tratamento da Dermatite Atópica Moderada a Grave em Adultos. Revista SPDV, v. 76, n. 4, 2018.
4. REIS, Ataulpa Pereira dos; AARESTRUP, Fernando Monteiro. Imunoterapia e Imunobiológicos na Dermatite Atópica. Arquivos de Asma, Alergia e Imunoterapia, v. 3, n. 2, p. 123-132, 2019.
5. CASTRO, Aldemar Araujo. Revisão sistemática e meta-análise. Compacta: temas de cardiologia, v. 3, n. 1, p. 5-9, 2001
6. KHAN, Khalid S. et al. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001.

REFERÊNCIA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

DE BRUIN-WELLER, Marjolein et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to

ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 5, p. 1083-1101, 2018.

HAMILTON, Jennifer D. et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 134, n. 6, p. 1293-1300, 2014.

SIMPSON, Eric L. et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 24, p. 2335-2348, 2016.

IMUNOBIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ASMA ALÉRGICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Evania Claudino Queiroga de Figueiredo, autora

Maria do Socorro Viana de Sá, co-autora

Kyvia Cristiane Duarte Fernandes, co-autora e graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande (e-mail: kyviafernandes@gmail.com)

Maria Beatriz de Souza Moura, co-autora e graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Campina Grande (e-mail: mbeatrizmoura@gmail.com)

Introdução: Os imunobiológicos despontam como uma alternativa para algumas condições alérgicas graves, inclusive a asma alérgica. **Objetivo:** Verificar que o omalizumab, o benralizumab e o dupilumab comparados com o placebo contribuem para melhora clínica dos pacientes com asma alérgica que não apresentam boa resposta aos tratamentos convencionais. **Método:** Revisão sistemática com análise secundária de dados de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo sobre imunobiológicos usados no tratamento da asma, utilizando-se os descritores os descritores: “omalizumab alergia”, “benralizumab alergia” e “dupilumab alergia” e seus correspondentes em inglês, nos bancos de dados virtuais: LILACS, MEDLINE, Pubmed e Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados:** Foi observado, nos ensaios clínicos selecionados, que o omalizumab, o benralizumab e o dupilumab apresentaram boa resposta para o controle da asma alérgica quando comparados com o grupo placebo. Além disso, observamos maior prevalência de eventos adversos no grupo placebo, porém verificamos a ocorrência significativa de afecções das vias áreas e reação no sítio de injeção. **Conclusão:** Pôde-se observar, através da análise dos ensaios clínicos selecionados, que a asma pode apresentar bom controle com a terapia complementar com imunobiológicos. Além disso, devido a análise também dos efeitos adversos, demonstra-se a segurança com o uso do omalizumab, benralizumab e dupilumab.

Palavras-chaves: alergia e imunologia, anticorpo monoclonal, omalizumab

IMMUNOBIOLOGY IN THE TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Immunobiologicals are emerging as an alternative to some serious allergic conditions, especially allergic asthma. **Objective:** To verify that omalizumab, benralizumab and dupilumab compared to placebo contribute to a better clinical control of patients diagnosed with asthma who do not respond well to conventional treatments. **Method:** Systematic review with secondary analysis of placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial data on immunobiologicals used in the treatment of allergic asthma, using the descriptors: “omalizumabalerxia”, “benralizumabalerxia” e “dupilumabalerxia” and their englishcorrespondentes in the virtual databases: LILACS, MEDLINE, Pubmed and Scielo in portuguese, english e Spanish. **Results:** In the selected clinical trials, it was observed that omalizumab, benralizumab and dupilumab showed good response for asthma compared with the placebo group. In addition, we observed a higher prevalence of adverse events in the placebo group, but found a significant occurrence of airway disorders and injection site reaction. **Conclusion:** It was observed, through the analysis of the selected clinical trials, that moderate to severe allergic asthma can be well controlled with complementary immunobiological therapy and with the analysis of adverse effects, safety with omalizumab, benralizumab and dupilumab is demonstrated.

Keywords: allergy and immunology, monoclonal antibody, omalizumab

1. INTRODUÇÃO

No começo do século XX, o pediatra australiano Clemens von Pirquet, criou o termo “alergia” que passou por muitas modificações com relação a sua definição ao longo do tempo. Atualmente, entende-se que alergia é uma alteração do sistema imunológico que leva a hipersensibilidade sintomática¹. As doenças alérgicas acometem cerca de 30% da população mundial, sendo a rinite alérgica, a asma brônquica, a alergia alimentar e a dermatite atópica os exemplos mais frequentes².

A asma se caracteriza pela inflamação crônica das vias aéreas, obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável e hiperresponsividade brônquica, reversível espontaneamente ou com tratamento³. Em 2002 foi descrita pela primeira vez uma afecção denominada por asma não eosinofílica, a qual consistia em asma sintomática porém sem eosinófilos nas vias aéreas inflamadas⁴. E, a partir desse raciocínio, surgiu o conceito da asma eosinofílica, definida também pela presença de asma sintomática além da presença de

eosinófilos nas vias aéreas inflamadas com ou sem neutrófilos, comumente associada a boa resposta aos glicocorticoides⁴.

Os alvos dos anticorpos monoclonais de uso clínico são moléculas secretadas (ex.: citocinas, IgE, entre outras), porções extracelulares de proteínas transmembranas (ex.: receptor de fator de crescimento), ou moléculas de adesão⁵. Os mecanismos de ação descritos dos anticorpos monoclonais terapêuticos incluem ação como agonistas ou antagonistas de receptores, ação na neutralização de alvos, a exemplo das toxinas ou citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas⁵.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que inibe a ligação da imunoglobulina E (IgE) ao receptor de alta afinidade da IgE na superfície dos mastócitos e basófilos⁶. O Benralizumab, já liberado para uso na asma eosinófilica desde 2017, é um anticorpo monoclonal humanizado, afucosilado, contra a subunidade α do receptor IL-5⁷. Tal imunobiológico promove alterações das células imunes circulantes e assim pode ser explicada a diminuição significativa na taxa de exacerbações de asma alérgica⁷. O Dupilumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano, é dirigido contra a subunidade alfa do receptor de IL-4, bloqueando assim a sinalização de IL-4 e IL-13 e, portanto, a inflamação do tipo 2⁸.

2. METODOLOGIA

2.1 Desenho de estudo

A metodologia que foi utilizada neste trabalho parte da premissa de que uma revisão sistemática pretende responder a um questionamento específico, utilizando estratégias explícitas e sistemáticas para identificar, selecionar e analisar criticamente os estudos e, posteriormente, coletar e avaliar dados contidos nos trabalhos incluídos⁹.

Realizou-se uma Revisão Sistemática de estudos acerca da utilização dos imunobiológicos Omalizumab, Benralizumab e Dupilumab na asma alérgica, permitindo que fosse avaliada a sua eficácia em combater os sintomas dessas condições.

2.2 Estratégia para pesquisa

Neste estudo, a busca de artigos nos bancos de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e Scielo, ocorreu através do uso dos seguintes descritores: “omalizumab alergia”, “benralizumab alergia”, “dupilumab alergia” e seus respectivos termos em inglês. Apesar de o benralizumab e o dupilumab não aparecerem como descritores, os termos foram utilizados neste trabalho devido ao recente surgimento desses fármacos.

2.3 Critérios de seleção

2.3.1 Critérios de inclusão

Foram utilizados trabalhos publicados entre 2005 e julho de 2019 de forma completa, integral e gratuita que abordassem a avaliação dos resultados do Omalizumab, Benralizumab e Dupilumab na asma alérgicaalérgica em seres humanos. Também se considerou o tipo de estudo, sendo incluídos os Ensaio Clínicos Randomizados e Estudos Multicêntricos. Com relação ao idioma, foram incluídos apenas estudos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Além disso, foram incluídos somente os estudos sobre asma que avaliassem a eficácia dos imunobiológicos supracitados, como parâmetro principal, através da redução das exacerbações e do uso de corticoide.

2.3.2 Critérios de exclusão

Artigos repetidos, com objetivo de analisar outros imunobiológicos que não os acima citados ou que não atendam a pelo menos 50% dos critérios de sistematização (vide 2.6) propostos. Também, os Ensaio Clínicos Randomizados que apresentaram pontuação menor ou igual a 3 na escala de Jadad foram excluídos.

2.4 Seleção de artigos

Para cada imunobiológico realizou-se duas pesquisas com os descritores mencionados na seção 2.2, uma na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (contém os bancos de dados da LILACS e da Scielo) e outra na plataforma PubMed (contém os bancos de dados da MEDLINE).

2.4.1 Omalizumab

Na BVS, de início foram obtidos 840 artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão (período estabelecido, textos disponíveis integralmente de forma gratuita, e tipo de estudo – Ensaio Clínicos Randomizados e Estudos Multicêntricos), foram obtidos dois estudos. Ambos foram excluídos, um após análise do título e um após análise do texto completo. Na PubMed, de início foram obtidos 1960 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 582 artigos. Em seguida, 135 foram excluídos após análise do título, 201 após análise do resumo, 94 após análise do texto completo, um por encontrarem-se em outra língua além das definidas no item 2.3.1, 11 por estarem repetidos e quatro por encontrarem-se indisponíveis gratuitamente. Ao utilizar o descritor “omalizumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados. Assim, foram selecionados quatro artigos.

2.4.2 Benralizumab

Na BVS, de início foram obtidos nove artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão foram obtidos oito estudos, os quais foram excluídos, cinco após análise do título, dois após análise do resumo e um após análise do texto completo. Na PubMed, de início foram obtidos 141 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 57 artigos. Em seguida, 10 foram excluídos após análise do título, 13 após análise do resumo, 26 após análise do texto completo e um por estar repetido. Ao utilizar o descritor “benralizumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados. Assim, foram selecionados três artigos.

2.4.3 Dupilumab

Na BVS, de início foram obtidos 26 artigos a partir da busca com os descritores mencionados. Ao limitar a pesquisa com os critérios de inclusão foram obtidos 24 estudos, os quais foram excluídos, seis após análise do título, seis após análise do resumo e um por indisponibilidade de acesso gratuitamente. Na PubMed, de início foram obtidos 258 artigos a partir dos descritores. Com a aplicação dos critérios de inclusão foram obtidos 53 artigos. Em seguida, 26 foram excluídos após análise do título, 15 após análise do resumo e 10 após análise do texto completo. Ao utilizar o descritor “dupilumab alergia” na BVS e na PubMed não houveram resultados. Assim, foram selecionados três artigos.

2.5 Processo de coleta de dados

Para a extração das variáveis selecionadas para este estudo utilizou-se um formulário em forma de questionário com o objetivo de unificar a obtenção das informações relevantes.

2.6 Critérios de sistematização

Seguiu-se o modelo preconizado por Figueiredo & Tavares-Neto (2001) para a estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados. Para os estudos clínicos randomizados também foi utilizado o roteiro de Jadad (vide 5.7). Assim, para a extração de dados dos estudos a fim de que os melhores artigos fossem selecionados, foram elencadas as seguintes variáveis:

a) Variáveis relacionadas ao estudo:

- Local de realização do estudo
- Imunobiológico utilizado
- Critério utilizado para avaliar a eficácia

- Porcentagem de melhora de acordo com o critério avaliado

b) Variáveis relacionadas à população:

- Idade
- Efeitos adversos ao uso do imunobiológico

2.7 Risco de viés em cada estudo

A qualidade das informações disponibilizadas em cada artigo foi avaliada e classificada de acordo com o proposto abaixo:

- Classe A – 100% das variáveis;
- Classe B – 86 a 99% das variáveis;
- Classe C – 71 a 85% das variáveis;
- Classe D – 51 a 70% das variáveis;
- Classe E – 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

Os Ensaio Clínicos Randomizados também foram classificados de acordo com a Escala de Jadad (representada abaixo) que se baseia em uma lista de cinco perguntas, gerando um escore de 0 a 5, onde os estudos com pontuação < ou = a 3 são considerados com alto risco de viés.

Jadad <i>Scale</i>
1. O estudo foi descrito como randomizado?
2. A randomização foi descrita e é adequada?
3. Houve comparações e resultados?
4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?
5. Foram descritas as perdas e exclusões?

Cada artigo foi analisado por duas pesquisadoras e, na presença de discordância, foi realizada reunião para a decisão final.

3. RESULTADOS

3.1 Qualidade dos artigos

Através dos critérios de seleção e sistematização, os ensaios clínicos randomizados utilizados nesta revisão sistemática estavam todos em língua inglesa. Ao todo foram selecionados 04 estudos com o omalizumab, três estudos com o benralizumab e três que avaliaram o dupilumab. Com relação ao local de realização dos ensaios, todos eram multicêntricos, tendo a maioria ocorrido nos Estados Unidos. Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com a classificação proposta por Figueiredo & Tavares Neto (2001), de maneira que oito encontraram-se na categoria A e cinco na categoria B. Além disso, de acordo com a escala de Jadad, cinco estudos obtiveram quatro pontos e oito, receberam cinco pontos, tendo, portanto, baixo risco de viés.

TABELA 1 – Identificação e Classificação dos Estudos Selecionados

Título	Autores	Ano de publicação	Local de realização	Figueiredo & Tavares Neto	Jadad scale
Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma.	CASALE, T. B. et al	2018	EUA/Europa	B	4 pt
Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma.	CASTRO, Mario et al.	2018	Internacional*	B	5 pt
Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma.	ESQUIVEL, Ann et al.	2017	EUA	B	4 pt

Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study).	NIVEN, Robert M. et al.	2016	Europa	A	4 pt
Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma.	OHTA, Ken et al.	2018	Ásia	A	4 pt
Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma.	PARK, Hae-Sim et al.	2019	Ásia	A	5 pt
A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan.	PARK, Hae-Sim et al.	2016	Ásia	A	5 pt
Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma.	RABE, Klaus F. et al.	2018	Internaciona l*	B	5 pt
Preseasonal treatment with either	TEACH, Stephen J.	2015	EUA	A	5 pt

omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations.	et al.				
Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels.	WENZEL, Sally et al.	2013	EUA	A	5 pt

* Internacional: ensaio com paciente em 05 continentes.

3.2 Populações de estudo

Em relação aos estudos envolvendo omalizumab, o ensaio clínico PROSE (Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations) foi um estudo com três braços, randomizado, duplo-cego, duplamente controlado por placebo e multicêntrico. Este avaliou a redução da taxa de exacerbações durante o outono em 478 crianças com idade entre seis e 17 anos, diagnosticadas com asma alérgica, por meio da intervenção com omalizumab, corticoterapia ou placebo iniciados quatro a seis semanas antes do retorno às aulas por 90 dias de tratamento. Assim, o estudo de Teach *et al.* (2015) utilizou-se das informações obtidas do estudo PROSE e descreveu o efeito do omalizumab, do corticoide inalatório e do placebo em impedir as exacerbações durante o outono.

O estudo Niven *et al.* (2016) descreveu o impacto do omalizumab na mudança na média de dose diária de corticoterapia oral durante o período de 12 meses, em 58 pacientes adultos com idade a partir de 16 anos e diagnóstico de asma alérgica persistente.

Enquanto isso, Esquivel *et al.* (2017) relatou resultados do estudo PROSE e analisou se a terapia para reduzir IgE seria responsável por reduzir a frequência e duração das infecções por rinovírus, a partir da comparação entre o tratamento com omalizumab e com placebo.

O ensaio de Casale *et al.* (2018) utilizou dados de dois ensaios clínicos randomizados em fase II, em 1071 pacientes, com idade a partir de 12 anos e diagnosticados com asma alérgica, durante 16 semanas.

Em relação às pesquisas com o benralizumab, tem-se que o estudo de Park *et al.* (2016) foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, o qual avaliou 106 pacientes asmáticos e suas taxas de exacerbações após 52 semanas de acompanhamento com uso de doses diferentes de benralizumab - 2 mg, 20 mg ou 100 mg.

No artigo por Ohta *et al.* (2018) os autores avaliaram a eficácia e segurança do benralizumab em pacientes japoneses participantes da fase III do ensaio clínico CALIMA, com tratamento durante oito semanas. Esta amostra consistiu de 83 pacientes japoneses, com idade entre 12 e 75 anos, com asma eosinofílica severa e descontrolada.

Já no ensaio de Park *et al.* (2019) os autores utilizaram dados da fase III do ensaio clínico SIROCCO para avaliar a eficácia e segurança deste imunobiológico em 122 pacientes coreanos com asma eosinofílica severa e descontrolada. Neste ensaio, os pacientes receberam benralizumab a cada 4 ou 8 semanas ou placebo a cada 4 semanas, durante 48 semanas.

Nos ensaios com o dupilumab, em um estudo de fase 2A, Wenzel *et al.* (2013), avaliou a resposta ao dupilumab de 104 indivíduos, entre 18 e 65 anos, com asma persistente com níveis elevados de eosinófilos e mal controlados com corticoides inalatórios, tendo como desfecho primário de eficácia a ocorrência de exacerbação da asma durante o período de intervenção de 12 semanas. Rabe *et al.* (2018) randomizou 210 participantes, com mais de 12 anos, com asma grave dependente de glicocorticoide por via oral em um estudo fase 3 que avaliou a redução do uso de corticoide ao final do período de 24 semanas de tratamento com dupilumab. Já Castro *et al.* (2018), que incluiu 1902 pacientes, também com idade superior a 12 anos, analisou o número de exacerbações graves por paciente-ano durante o período de intervenção de 52 semanas com o dupilumab.

3.3 Melhora clínica de acordo com o critério avaliado

Nos ensaios clínicos referentes à asma alérgica utilizando o omalizumab, apenas um estudo dentre os selecionados utilizou a redução do uso de corticoterapia como principal critério de avaliação da melhora clínica dos pacientes da amostra. No estudo de

Niven *et al.* (2016), com omalizumab, a dose média de corticoide diária reduziu em 1,61 mg/paciente/dia, sendo a taxa de resposta ao imunobiológico em 16 semanas de 82,4%. Dos pacientes que no início do estudo encontravam-se em uso contínuo de corticoterapia, após os doze meses com omalizumab, 15,8% interromperam completamente a terapia com corticoide.

Sobre os resultados obtidos por Esquivel *et al.* (2017), observou-se que o omalizumab reduziu a duração das exacerbações durante o outono causadas por infecções decorrentes do rinovírus, 12,4 dias com placebo e 11,2 dias com omalizumab, porém não alterou a frequência desse tipo de exacerbação. O ensaio de Teach *et al.* (2015) também analisou o contexto da descompensação no outono em asmático. Nesse caso, a taxa de exacerbação no respectivo período foi menor no grupo que usou omalizumab (11,3%) quando comparado ao grupo placebo (21,0%), apesar da diferença entre omalizumab e corticoterapia não ter sido significativa.

Dentre os demais ensaios, Casale *et al.* (2018) identificou que a taxa de exacerbações foi de 0,066 em pacientes com omalizumab e no grupo com placebo foi de 0,147, o que representa uma redução de taxa relativa de 55%. Ainda, os pesquisadores verificaram que a diminuição foi mais pronunciada nos pacientes com contagens mais elevadas de eosinófilos (\geq a 300 células/ μ L) e com asma mais severa.

Para Park *et al.* (2016), as taxas de exacerbações anuais nos grupos que receberam 2 mg, 20 mg, 100 mg de benralizumab ou placebo corresponderam a 2,4, 1,9, 2,2 e 3,5, respectivamente; ou seja, a redução das taxas quando comparadas ao placebo foram equivalentes a 33, 45 e 36%. No subgrupo com contagem plasmática de eosinófilos \geq a 300 células/ μ L, as reduções das taxas, respectivamente, representaram 61%, 61% e 40%. Enquanto as porcentagens de reações do sítio de injeção daqueles no grupo de 2 mg correspondeu a 15,4%, de 20 mg correspondeu a 36,0% e de 100 mg a 30,8%.

Os ensaios de Ohta *et al.* (2018) e Park *et al.* (2019) seguiram metodologias semelhantes e ambos selecionaram pacientes com contagem plasmática de eosinófilos \geq a 300 células/ μ L. Ohta *et al.* (2018) verificou que os pacientes em terapia com 30 mg deste imunobiológico a cada quatro semanas obtiveram taxa de exacerbações anuais correspondente a 0,85 enquanto o grupo placebo obteve de 2,45, ou seja, ocorreu redução de 66% entre as duas populações. Em relação aos pacientes em uso de benralizumab a cada oito semanas, sua taxa de descompensação anual foi de 0,42%, com diminuição de 83% quando comparados com placebo.

Para Park *et al.* (2019), seus resultados demonstraram taxa de exacerbações por ano no grupo placebo, no grupo em uso de 30 mg de benralizumab a cada quatro semanas ou a cada oito semanas de, respectivamente, 2,67, 0,79 e 0,40. Assim, entre os pacientes com placebo e com o regime de quatro semanas, a redução das exacerbações correspondeu a 70%, e entre placebo e os asmáticos em regime de oito semanas de terapia com imunobiológico, a redução foi equivalente a 85%.

Com relação aos estudos utilizando dupilumab, Wenzel *et al.* (2013), em seu estudo multicêntrico, avaliou a ocorrência de exacerbação da asma durante as 12 semanas de intervenção com 300 mg de dupilumab uma vez por semana. Os indivíduos participantes receberam fluticasona e salmeterol duas vezes ao dia por quatro semanas. O LABA foi interrompido na semana quatro e o glicocorticoide inalatório foi diminuído e interrompido nas semanas seis e nove. Foi visto que ocorreu episódios de exacerbação em 26 pacientes, três deles do grupo que recebeu dupilumab, correspondendo a 6%, e 23 entre os 52 pacientes que receberam placebo (44%).

O ensaio clínico de Rabe *et al.* (2018) cujo critério para avaliar o desfecho primário foi a redução percentual da dose oral de glicocorticoide da linha de base à semana 24, que corresponde ao final do período de tratamento randomizado. Foi, então, observado que um total 52% dos pacientes que estavam recebendo 300 mg de dupilumab subcutâneo a cada duas semanas como terapia adicional ao corticoide, não estavam mais utilizando esta última terapia ao final da 24^ª semana. Em contrapartida, apenas 29% do grupo placebo não mais faziam uso de glicocorticoide. Também foi visto, como um dos desfechos secundários, uma taxa de 59% mais baixa de exacerbações graves de asma que o placebo na população geral com o tratamento com dupilumab.

Já como desfecho primário, Castro e colaboradores (2018), analisaram o número de exacerbações graves por paciente-ano durante o período de intervenção de 52 semanas, tendo sido mantidos medicamentos controladores da asma em uma dose estável como os beta-2 agonistas de ação prolongada. Entre os pacientes que receberam 200 mg de dupilumab a cada duas semanas, a taxa anualizada ajustada de exacerbações graves de asma foi de 0,46. Em comparação ao grupo placebo, a mesma taxa foi de 0,87, correspondendo a uma taxa 47,7% menor com o dupilumab do que com o placebo. Observado também que a taxa de exacerbações para os pacientes que receberam 300mg do imunobiológico a cada duas semanas foi de 0,52 enquanto que no placebo combinado, 0,97. Assim, a taxa foi 46% menor com o dupilumab do que com o placebo.

3.4 Efeitos adversos

Acerca dos efeitos adversos observados nos estudos com o uso do omalizumab, tem-se que durante a apresentação dos resultados dos trabalhos de Casale *et al.* (2018) e de Esquivel *et al.* (2017), os dados sobre essa variável não foram relatados. Em relação a Niven *et al.* (2016), o efeito adverso mais frequentemente encontrado foi exacerbação de asma, enquanto artralguas e parestesias orais dividiram o segundo lugar. Já para Teach *et al.* (2015), 54,5% dos pacientes no grupo do omalizumab desenvolveram efeitos adversos, e 54,8% no grupo com placebo. Foram encontrados números absolutos iguais para distúrbios gerais e reações do sítio de injeção (63) e para infecções e infestações (63) no grupo com omalizumab, enquanto no grupo placebo os valores corresponderam a 10 e 22 participantes, respectivamente. Sobre os estudos com o benralizumab, na avaliação feita por Ohta *et al.* (2018), o efeito adverso mais verificado foi a nasofaringite e em segundo lugar a pneumonia bacteriana. No grupo que recebeu o imunobiológico a cada quatro semanas, a frequência de nasofaringite correspondeu a 40% e de pneumonia a 13%, enquanto que no grupo que recebeu a medicação a cada 8 semanas, os valores corresponderam a 33% e 13%, respectivamente. Em relação ao grupo placebo, este obteve uma quantidade maior de nasofaringite (38%), porém menor de pneumonia bacteriana (6%).

Nesse contexto, o estudo de Park *et al.* (2019) verificou a infecção de vias aéreas superiores como principal efeito adverso - 38% e 24% nos grupos que receberam benralizumab por 4 e por 8 semanas, respectivamente. E o segundo mais frequente foi a nasofaringite, com 18% para os pacientes medicados a cada 4 semanas e 22% para os medicados a cada 8 semanas. No grupo placebo foi identificado valor intermediário de IVAS, correspondente a 32%, e valor superior de nasofaringite (24%), quando comparado aos pacientes com benralizumab. No ensaio clínico de Park *et al.* (2016), o efeito adverso mais comumente identificado foi a nasofaringite, encontrado em 38,5% dos pacientes que apresentaram reações adversas do grupo com 2 mg de benralizumab, 40% no grupo com 20mg e 11,5% com 100 mg. Todos os valores foram menores daquele verificado no placebo (50%). Com números iguais de pacientes acometidos tem-se, em segundo lugar, as reações do sítio de injeção (não identificadas no placebo) e as IVAS. Esta última foi menos frequente nos pacientes com doses de 2 e 20 mg de benralizumab (26,9% e 24%), porém os resultados entre placebo e pacientes com dose de 100 mg foram semelhantes (ambos com 30,8%). Enquanto as porcentagens de reações do sítio de injeção daqueles no grupo de 2 mg correspondeu a 15,4%, de 20 mg correspondeu a 36,0% e de 100 mg a 30,8%.

Com relação aos ensaios referentes ao dupilumab, em Rabe *et al.* (2018) o evento adverso mais frequente dentro do grupo que utilizou dupilumab foi a eosinofilia que ocorreu

em 14% dos pacientes, porém foram apenas resultados laboratoriais sem qualquer repercussão clínica. Reação no sítio de injeção foi observado em 9% dos indivíduos. Já as infecções de via aérea superior (IVAS), também relatadas em 9% dos pacientes do grupo dupilumab, foram menos frequentes do que no grupo placebo que ocorreu em 18%. O aparecimento de eventos adversos foi semelhante no grupo dupilumab e no placebo.

No ensaio clínico de Castro *et al.* (2018), a incidência de efeitos adversos também foi semelhante entre o grupo placebo e o grupo dupilumab. Dentre os eventos adversos relatados, o mais frequente foi a reação no sítio de injeção que apareceu em 16,8% do grupo dupilumab (15,2% da população que recebeu 200 mg de dupilumab e 18,4% dos que receberam 300 mg de dupilumab). Já a infecção viral de via aérea superior aparece, também em segundo lugar, em 18,2% dos pacientes do grupo dupilumab (10,2% do grupo que recebeu 200 mg e 12,2%, do de 300mg), menos do que o grupo placebo que ocorreu em 19,6%. Reação no sítio de injeção também foi o evento adverso mais relatado no estudo de Wenzel *et al.* (2013), sendo observado em 15 pacientes (29%) do grupo dupilumab em relação a 10% do grupo placebo. Nasofaringite e IVAS aparecem em segundo lugar com 9% cada.

7. DISCUSSÃO

A partir do levantamento de dados, constatou-se que, dentre os estudos com omalizumab, benralizumab e dupilumab, todos os ensaios demonstraram benefício quando comparados ao placebo na utilização de imunobiológico como terapia alternativa ao tratamento padrão para asma alérgica, tanto pela redução da quantidade de exacerbações quanto pela diminuição do uso de corticoterapia.

Em relação aos ensaios com número de exacerbações como desfecho primário, verificou-se que mesmo com métodos diferentes para qualificar a exacerbação, em todos os estudos selecionados a terapia com imunobiológicos foi responsável por reduções maiores na taxa de exacerbações quando comparados com placebo. Nesse raciocínio, Casale *et al.* (2018) e Castro *et al.* (2018) ambos evidenciaram, a partir do omalizumab e do dupilumab, valores semelhantes de diminuições relativas ao placebo, correspondendo a 55% e 47,7% respectivamente. Ainda, no ensaio de Wenzel *et al.* (2013), a intervenção com dupilumab promoveu queda, também significativa, desse desfecho primário. E, é interessante frisar que no caso do estudo de Casale *et al.* (2018), a terapia com omalizumab em pacientes com asma mais severa desencadeou reduções mais pronunciadas da quantidade de exacerbações.

Para Ohta *et al* (2018) e Park *et al* (2019), independentemente do tempo de aplicação do benralizumab (a cada 4 ou 8 semanas), as taxas de exacerbações nos grupos-controle foram inferiores aos grupos-placebo, sendo a redução mais expressiva entre os pacientes asmáticos em terapia com este imunobiológico a cada oito semanas. Também no contexto das descompensações em indivíduos com asma eosinofílica, a pesquisa de Park *et al* (2016) evidenciou benefício com a administração de 2 mg, 20 mg ou 100 mg de benralizumab, com o grupo de 20 mg do medicamento aquele com melhor eficiência de resposta do parâmetro avaliado. Na análise das exacerbações dos pacientes asmáticos durante o outono, os resultados de Esquivel *et al.* (2017) e Teach *et al.* (2015) identificaram benefícios com o uso do omalizumab, seja na quantidade de descompensações nesse período após a terapia com este imunobiológico ou na duração das infecções decorrentes do rinovírus.

Apesar de intervenções com durações diferentes e de avaliarem de maneiras distintas a redução de corticoterapia sistêmica, Nivel *et al.* (2016) e Rabe *et al.* (2018) demonstraram que os imunobiológicos foram capazes de diminuir a quantidade necessária de corticoide oral dos pacientes asmáticos. Inclusive, em uma parcela de cada ensaio alguns destes pacientes interromperam completamente a terapia com corticoide, sendo 15,8% naqueles em uso de omalizumab e 29% no grupo com dupilumab.

É válido ressaltar que Rabe *et al.* (2018), avaliou secundariamente a taxa de exacerbações, sendo então observada uma taxa de 59% mais baixa de exacerbações graves de asma que o placebo na população geral com o tratamento com dupilumab durante o período de intervenção. Castro *et al.* (2018) e Wenzel *et al.* (2013) igualmente mostraram melhora significativa das exacerbações com o uso do dupilumab.

A partir da análise dos dados sobre os eventos adversos mais frequentemente relatados, vemos que a maioria dos estudos mostrou que o relato desses sintomas foi maior entre os pacientes do grupo placebo, e dentre os mais prevalentes, destacam-se as infecções de vias aéreas superiores e as reações de sítio de injeção do medicamento.

A ocorrência de afecções infecciosas das vias aéreas foi significativa nos pacientes em uso de omalizumab e benralizumab, com infecções de vias aéreas superiores e nasofaringites responsáveis pelos eventos adversos mais prevalentes em três dos ensaios selecionados. Inclusive, ambas afecções também aparecem em segundo lugar em frequência nos estudos de Park *et al* (2019) e Park *et al* (2016). No entanto, nos estudos com o dupilumab como terapia para asma, as IVAS e nasofaringites foram relatadas apenas em segundo lugar, porém esta queixa obteve maiores taxas na população que recebeu placebo, mostrando sua pouca relação com o uso do imunobiológico.

Entre os indivíduos que receberam a terapia com o dupilumab, foi relatado com bastante frequência as reações no sítio de injeção tanto no estudo de Castro *et al.* (2018) como no de Wenzel *et al.* (2013), enquanto que no tratamento com benralizumab sua ocorrência se manteve em segundo lugar em termos de frequência – Park *et al.* (2016).

O esquema com 300 mg de dupilumab a cada duas semanas foi o mais prevalente entre os estudos. No ensaio de Castro *et al.* (2018), onde a parte da população em que o dupilumab foi administrado, foi dividida em uma parcela para receber 200 mg do imunobiológico a cada duas semanas e a outra 300 mg a cada duas semanas. Em um comparativo entre esses dois grupos, observamos que as taxas de redução das exacerbações e dos efeitos adversos não são díspares, embora o grupo em que 300 mg foram administrados tenham uma maior percentagem de redução das exacerbações e dos eventos adversos mais frequentes.

8. CONCLUSÕES

Os imunobiológicos, em especial o omalizumab e o dupilumab, já despontam como uma importante opção terapêutica para as doenças alérgicas, como a asma alérgica, no presente cenário. Os estudos avaliados, ao todo bem conduzidos e com boas metodologias, nos permitem constatar a sua eficácia a partir dos critérios escolhidos como desfechos primários que são bem recomendados pela literatura.

Apesar de o dupilumab atualmente não ser utilizado para uso na asma, os estudos aqui apresentados demonstraram a sua boa resposta na redução das exacerbações e da corticoterapia, mostrando que ele pode ter um papel importante no controle das formas mais graves dessa doença.

Sobre o benralizumab, pode-se constatar que se trata de mais um imunobiológico promissor para o tratamento da asma eosinofílica severa, mostrando bons resultados quanto a sua eficácia e segurança, tendo sido licenciada como terapia complementar pelo FDA para esta patologia em 2017 e pela Anvisa, em 2018. Assim, abre-se ainda mais o leque de possibilidades para aqueles que não apresentam bom controle dos seus sintomas.

Com relação à segurança, pudemos observar, a partir da revisão dos ensaios clínicos, que os eventos adversos não oferecem tantos riscos graves aos pacientes que utilizam esse tipo de terapia.

REFERÊNCIAS

1. GALVÃO, Clóvis Eduardo Santos; CASTRO, Fábio F. Morato. As alergias respiratórias. *Revista de Medicina*, v. 84, n. 1, p. 18-24, 2005.
2. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA (ASBAI). *A doença do século XXI – Alergia – Perguntas e respostas*. Rio de Janeiro: RevinterLtda, 2012.
3. STIRBULOV, Roberto; BERND, Luiz Antônio G.; SOLE, Dirceu. *IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma*. 2006.
4. COUMOU, Hanneke; BEL, Elisabeth H. Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert review of respiratory medicine*, v. 10, n. 10, p. 1093-1103, 2016.
5. AGONDI, Rosana C. et al. Anticorpos monoclonais no tratamento da asma. *Rev. bras. alergiamunopatol*, v. 35, n. 5, p. 177-182, 2012.
6. CHIA, Justin C.; MYDLARSKI, P. Régine. Dermatologic uses of omalizumab. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 28, n. 4, p. 332-337, 2017.
7. MENZELLA, Francesco et al. Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: has it an advantage over its competitors?. *Drugs in context*, v. 8, 2019.
8. XIONG, Xiao-feng et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratoryresearch*, v. 20, n. 1, p. 108, 2019.
9. CASTRO, Aldemar Araujo. **Revisão sistemática e meta-análise**. *Compacta: temas de cardiologia*, v. 3, n. 1, p. 5-9, 2001.

REFERÊNCIA DOS ARTIGOS SELECIONADOS

- CASALE, T. B. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, v. 73, n. 2, p. 490-497, 2018.
- CASTRO, Mario et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 26, p. 2486-2496, 2018.
- ESQUIVEL, Ann et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 196, n. 8, p. 985-992, 2017.

NIVEN, Robert M. et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ open*, v. 6, n. 8, p. e011857, 2016.

OHTA, Ken et al. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergology International*, v. 67, n. 2, p. 266-272, 2018.

PARK, Hae-Sim et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy, asthma & immunology research*, v. 11, n. 4, p. 508-518, 2019.

PARK, Hae-Sim et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *International archives of allergy and immunology*, v. 169, n. 3, p. 135-145, 2016.

RABE, Klaus F. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 26, p. 2475-2485, 2018.

TEACH, Stephen J. et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 136, n. 6, p. 1476-1485, 2015.

WENZEL, Sally et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 26, p. 2455-2466, 2013.