

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE ASMA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Kethelen Lino Martins Santos¹
Laura Sousa Lima Felipe¹
Thaieny Teixeira dos Santos¹
Luiza Valadares e Pereira¹
Deyliane Aparecida de Almeida Pereira²
Flavio Takemi Kataoka³
Fernanda Cristina Ferrari⁴

deyliane.univertix@gmail.com

ÁREA DE CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

Anticorpos monoclonais (mAb) são proteínas produzidas pelo corpo humano com ação imunológica que atuam na defesa do organismo, proporcionando medidas terapêuticas com menores riscos de toxicidade. O estudo em pauta objetiva a descrição dos anticorpos monoclonais no tratamento asmático da área pediátrica. A revisão bibliográfica foi realizada por meio da base de dados do Google Acadêmico, no período de maio a julho de 2022, com apuração final de doze artigos analisados de acordo com os critérios de exclusão e inclusão. A asma é de acometimento mundial e possui variações classificadas em grave, refratária, alérgica e outras, sendo potencializadas pela gravidade, que é influenciada pelos fatores fenótipos e endótipos. Ademais, os medicamentos com anticorpos monoclonais mais utilizados no controle da enfermidade são o Mepolizumabe, o Dupilumab e o Benralizumabe. Nesse viés, percebe-se a dimensão da funcionalidade e dos benefícios oferecidos pelos mAb os quais colaboram para uma melhor assistência médica.

PALAVRAS-CHAVE: Anticorpos Monoclonais; Asma; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

Anticorpos monoclonais são caracterizados por promover uma resposta imune, sendo ela a nível natural ou induzida. Nesse sentido, são resultantes de um

¹ Acadêmicas do curso de Medicina da Univértix - Centro Universitário.

² Licenciatura e Bacharel em Educação Física – UFV. Mestre em Educação Física – UFV. Doutora em Ciências da Nutrição UFV. Professora do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó/MG. Coordenadora do Núcleo de Pesquisa e Estudos: Educação e Saúde – NUPES/UNIVÉRTIX.

³ Bacharel em Medicina – UFBA. Mestre em Gastroenterologia Cirúrgica – IAMSPE/SP. Doutor em Pediatria e Saúde da Criança – PUC/RS. Coordenador e professor do Curso de Medicina, Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó.

⁴ Farmacêutica, Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFOP). Professora dos cursos de Farmácia, Enfermagem, Medicina Veterinária, Odontologia e Medicina da Univértix - Centro Universitário Vértice.

único clone de linfócito B, ou seja, são específicos de acordo com determinados epítomos (MACEDO *et al.*, 2018).

Atualmente, a utilização de anticorpos se tornou recorrente tanto na descoberta de diagnósticos por meio de análises bioquímicas e testes de imunoenaios, quanto na promoção de tratamentos contra enfermidades devido a sua alta aplicabilidade terapêutica. Nesse viés, a inovação dos anticorpos monoclonais de novas gerações apresentou significativas propriedades farmacocinéticas, possibilitando assim, aumento dos tempos de meia vida, diminuição da toxicidade, tal como maior solubilidade e estabilidade (MACEDO *et al.*, 2018).

O uso de proteínas humanas de defesa monoclonais, hoje é uma realidade, com aplicabilidade e em expansão para o tratamento de várias doenças, dentre elas: asma, esclerose múltipla, artrite, retinopatia, infecções bacterianas e câncer. Para o tratamento foram aprovados anticorpos monoclonais, que têm perspectivas terapêuticas, sendo que os aprovados são humanizados como o Mepolizumabe e o Benralizumabe, porém nem todos são encontrados no Brasil (MACEDO *et al.*, 2018; COUTO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2021).

No que diz respeito à asma, ela é uma patologia inflamatória crônica, uma enfermidade de etiologia multifatorial e se manifesta de modo a acometer as vias aéreas inferiores, provocando uma hiperresponsividade dos músculos brônquicos e obstrução reversível do fluxo aéreo (FIALHO *et al.*, 2019). Sendo assim, é caracterizada por episódios constituídos de tosse, dispneia, sibilância e opressão torácica e pode ser classificada conforme os quesitos fenótipos, endótipos e graus de gravidade (ALVES *et al.*, 2021).

Os casos de asma são de grande frequência na faixa etária pediátrica, principalmente entre crianças e adolescentes de baixa renda, uma vez que não dispõem dos recursos necessários para a realização de tratamentos direcionados e eficazes (SILVA *et al.*, 2021). Nessa conjuntura, a asma em um contexto mundial, atinge cerca de 300 milhões de habitantes. Em média de um terço dos casos possui idade inferior a 18 anos, com o surgimento dos sintomas antes dos 5 anos (ASSIS *et al.*, 2019).

O tratamento antiasmático tem como propósito o controle da doença por meio da diminuição e eliminação dos sintomas e exacerbações, além de promover uma melhora na qualidade de vida. As terapêuticas disponíveis para o tratamento da asma alternam entre os indicados ao monitoramento e ao uso para sintomas agudos. É importante lembrar que cada paciente é diferente, então as necessidades e condições de cada pessoa exigirão tratamentos direcionados (FIALHO *et al.*, 2019; PAES *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2021).

Diante do exposto, torna-se relevante compreender a magnitude e repercussão da asma de forma aguda e crônica em pediatria, e o uso do tratamento anticorpos monoclonais, pois a sua aplicabilidade em diversas doenças possibilita inovações nas medidas terapêuticas com menores efeitos adversos.

Nesse sentido, tem-se como questão norteadora: “Os anticorpos monoclonais são efetivos no tratamento da asma em crianças e adolescentes?”. Logo, tem-se como objetivo descrever a terapêutica dos anticorpos monoclonais no tratamento de crianças e adolescentes asmáticos, a partir de uma revisão de literatura.

Estudos como este são relevantes, pois poderão oferecer subsídios para a assistência médica direcionada ao público de crianças e adolescentes de forma a promover um tratamento mais especializado e qualificado pelos profissionais da área da saúde.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, do tipo descritiva, na qual utilizou-se a técnica da revisão bibliográfica. Segundo Laurindo e Silva (2018) a pesquisa expressa os fenômenos do mundo social de forma descritiva que é de extrema relevância para a criação de um esquema que contribui para a edificação do entendimento.

A busca pelas produções científicas foi realizada no Google Acadêmico, no período de maio a julho de 2022. A seleção da base de pesquisa decorre devido aos projetos confiáveis e credibilizados que são publicados na área acadêmica em geral como artigos científicos, teses de doutorado, resumos e dissertações que facilitam a compreensão de diversos temas.

A pesquisa foi executada utilizando os Descritores da Área da Saúde (DECS), combinados ao operador booleano and: “Anticorpos monoclonais”, “Asma”, “Criança” e “Adolescente”. Os critérios para seleção foram englobados adotando os filtros: idioma na língua portuguesa; produções publicadas nos últimos cinco anos, entre 2018 e 2022; e que atendiam a temática de investigação. Foram excluídos os estudos que não atendiam ao escopo da pesquisa, os que não estavam disponíveis na íntegra, para leitura, e aqueles que abordavam sobre adultos e idosos.

Foram encontrados 121 artigos e analisados 32 conforme a aplicação dos filtros de exclusão estipulados, como o ano, a temática e as páginas em português, conforme exposto na figura 1.

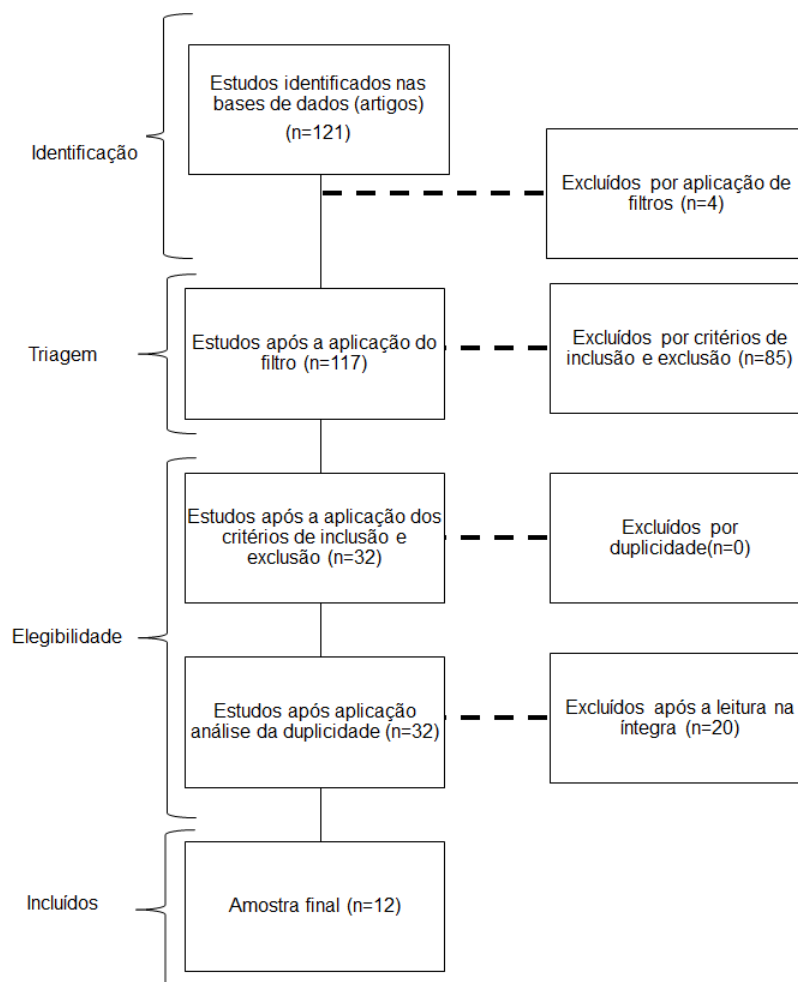


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo

 Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A seleção dos 12 artigos finais se configurou a partir da leitura dos resumos dos 32 artigos analisados, com desconsideração daqueles que não discorriam da temática proposta, que não eram claros o suficiente e que não possuíam todas as informações necessárias, visando minimizar o número da seleção, chegando aos 12 referenciados.

As produções científicas elegíveis foram lidas na íntegra e realizada a análise qualitativa temática a qual exige atitudes flexíveis para a obtenção de dados. A análise temática se baseia em um processo composto por seis fases indispensáveis, a familiarização com as ideias preliminares, a geração e combinação de códigos iniciais, a busca direcionada com relação entre os códigos e os dados, a revisão e definição do tema por meio de uma observação detalhada e a produção do relatório final (SOUZA, 2019). Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo os assuntos convergentes e divergentes em relação a terapêutica dos anticorpos monoclonais no tratamento de crianças e adolescentes asmáticos

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os anticorpos monoclonais e sua ação terapêutica

Os anticorpos são produzidos pelos linfócitos B, e exercem papel fundamental na imunidade humoral, na qual permite a capacidade de acoplar-se a antígenos externos com alta especificidade e afinidade. Sendo assim, eles atuam no sistema imunológico de modo a neutralizar microrganismos, favorecer a fagocitose e ativação do sistema complemento. Nesse viés, os anticorpos monoclonais recebem essa designação devido a sua derivação de um único clone de linfócito B, sendo específicos conforme os epítomos. Desempenham suas funções mediante a neutralização, bloqueio da interação ligante-receptor, interferência direta no crescimento celular e citotoxicidade dependente do sistema complemento (MACEDO *et al.*, 2018).

A terapêutica oriunda dos recursos com anticorpos monoclonais possibilita um tratamento eficaz para os portadores da asma, incluindo a forma exacerbada que possui morbidade bastante expressiva. Desse modo, essa estratégia visa proporcionar melhor qualidade de vida, com redução dos sintomas e das doses de corticosteróides ingeridas na fase crônica. Entretanto, em alguns casos há

ocorrência de efeitos adversos e patologias associadas, como a febre, a anafilaxia, as reações de hipersensibilidade, a leucoencefalopatia multifocal progressiva e as doenças autoimunes induzidas por fármacos, a exemplo da tireoidite autoimune, da colite autoimune e das neoplasias (COUTO *et al.*, 2020).

Ao comparar-se com outros biofármacos, os anticorpos monoclonais se destacam como uma das classes mais promissoras devido a sua elevada especificidade que promove a sua alta aplicabilidade terapêutica e, por consequência, a minimização do risco de reações adversas indesejadas (MACEDO *et al.*, 2018). Dessa forma, tratando-se de anticorpos monoclonais na asma o Dupilumab, o Omalizumab, o Mepolizumab, o Benralizumab e entre outros, em seu uso *off-label* possuem uma perspectiva atraente e resultados promissores no tratamento asmático, principalmente na diminuição da sintomatologia (COUTO *et al.*, 2020).

Asma em crianças e adolescentes

A asma é uma patologia de extremo acometimento populacional, com aproximadamente 300 milhões de casos (ASSIS *et al.*, 2019) prevalecendo em crianças e adolescentes de baixa renda pela exposição a fatores exógenos como o ambiente e por falta de recursos financeiros, uma vez que para o tratamento da faixa etária pediátrica é necessário o controle por meio de corticosteroides inalados (CI), corticosteroides orais e outros fármacos que possuem alto valor no mercado. O Sistema Único de Saúde (SUS) não oferta todos os medicamentos, mas há disponibilidade da classe farmacológica da beclometasona, budesonida e fluticasona (SILVA *et al.*, 2022). Além disso, é perceptível que as opções terapêuticas são limitadas e restritas devido ao sucinto número de pesquisas e dados que se referem ao público pediátrico (SILVA *et al.*, 2021). Dessa maneira, as diferentes manifestações clínicas associadas à asma, a exemplo da rinite alérgica, da ansiedade, da síndrome de apneia e da obesidade dificultam o seu diagnóstico e por consequência, afetam no seu agravamento (SÁ *et al.*, 2018).

Os fatores dos fenótipos e dos endótipos são pontos importantes na patologia asmática, já que estão diretamente associadas com o seu potencial de gravidade e de escolha terapêutica. Assim, o fenótipo é fundamentado na idade da

Anais do FAVE – Fórum Acadêmico da Univértix, Matipó, v.1, setembro, 2022.

apresentação, nas comorbidades e nas respostas terapêuticas, já os endótipos se baseiam nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e padrões moleculares (ALVES *et al.*, 2021). Além do mais, a persistência dos sintomas apesar das altas doses de terapias convencionais permitem ao paciente maior vulnerabilidade a reações adversas e necessidade de hospitalizações que nem sempre estão disponíveis à todos (SILVA *et al.*, 2021).

Algumas classificações foram atribuídas a asma com base na sua severidade. A asma grave é descrita pelos casos nos quais os sintomas persistem apesar da realização do tratamento. Nas crianças a forma grave possui duas categorias, a primeira diz respeito ao mau controle, ao diagnóstico incorreto, a presença de comorbidades e a baixa adesão à medicação, já na segunda não há melhora do quadro mesmo obtendo controle dos fatores mencionados anteriormente (DE OLIVEIRA SILVA *et al.*, 2021). Também é caracterizado por asma grave aquela com exacerbações graves e frequentes (SANTOS *et al.*, 2021).

Ademais, outros tipos de asma menos conhecidas podem ser definidas, como a refratária que possui resistência ao tratamento tradicional, mesmo com a utilização de altas doses de corticoides inalatórios combinados (FIALHO *et al.*, 2018). Bem como, a asma alérgica de início precoce que está comumente relacionada a antecedentes pessoais e familiares alérgicos; a asma eosinofílica de início tardio que prevalece na idade adulta; a asma induzida por atividades física com elevada contagem de eosinófilos no sangue e tecidos; a asma do obeso; a asma neutrofílica que se associa a uma alta quantidade de neutrófilos e a asma do exacerbador que é caracterizada por um declínio gradual e progressivo (SÁ *et al.*, 2018).

Uso de anticorpos monoclonais no tratamento da asma em população pediátrica

O tratamento para a asma se baseia em três métodos diferentes, sendo o primeiro deles, o clássico que objetiva o alívio por meio de terapias medicamentosas combinadas que variam em virtude da gravidade. O segundo é o de resgate que é utilizado para crises agudas ou exacerbações por meio do uso de broncodilatadores de curta duração e corticoides sistêmicos. Por fim, o terceiro se faz de grande

eficácia pela aplicação de corticoides inalatórios, broncodilatadores de longa duração, antileucotrienos e imunomoduladores (FIALHO *et al.*, 2019).

Alguns anticorpos monoclonais para tratamento da asma em crianças e adolescentes já foram aprovados e se fazem presentes no cotidiano por possuírem resultados satisfatórios. Dessa forma, o mepolizumab é dirigido à IL -5 e consegue bloquear a sua ligação à cadeia alfa do receptor da IL -534, foi aprovado para idade acima de 6 anos em 2018. O benralizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que resulta em apoptose das células, é indicado para a faixa etária a partir dos 12 anos. O Dupilumab A IL -4 e IL -13 se envolvem na fisiopatologia da asma e de diversas patologias atópicas, é recomendado para o tratamento adjuvante da asma grave em adultos e adolescentes acima de 12 anos. Ademais, outros anticorpos como o reslizumab e o tezepelumab também foram aprovados, porém para adultos, já que os dados e as comprovações na área pediátrica são escassos (ALVES *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anticorpos monoclonais são extremamente funcionais e benéficos ao corpo humano, uma vez que possuem a capacidade de atuar no sistema imunológico, de modo a promover menores efeitos adversos, como as exacerbações e maiores efeitos positivos, a exemplo da diminuição sintomatológica, do alívio das crises asmáticas e dos tratamentos realizados em crianças e adolescentes por meio da administração de medicamentos como o mepolizumab, o dupilumab, o reslizumab, o omalizumab e o tezepelumab.

Apesar das inúmeras descobertas, ainda se faz notório a precariedade de pesquisas aprofundadas e direcionadas a área pediátrica, visto que as possibilidades terapêuticas são limitadas e restritas a grupos predefinidos, ou seja, para as crianças com faixa etária acima de seis anos, para os adultos e para aqueles que dispõem de melhores condições financeiras, já que nem todos os medicamentos eficazes para as crianças e os adolescentes relacionados aos anticorpos monoclonais são ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Mediante a questão norteadora evidenciada na introdução, percebe-se a eficiência dos anticorpos monoclonais mencionados acima para o tratamento da

asma e suas variações, com mínimos efeitos adversos que variam conforme o medicamento ingerido.

Diante do exposto, sugere-se que estudos futuros busquem aperfeiçoar as práticas médicas de modo a colaborar no aprimoramento da assistência profissional, por meio de pesquisas que envolvam maior participação do público infantil, diminuição dos efeitos colaterais e a criação de projetos que possibilitem aumentar a disponibilidade dos medicamentos ofertados pelo SUS, facilitando o tratamento.

REFERÊNCIAS

ALVES, Pedro Botelho *et al.* Terapêutica biológica da asma grave em crianças e adolescentes. **Rev Port Imunoalergologia**, v. 29, n. 1, p. 27-38, 2021.

COUTO, João José Pereira de Sá *et al.* **Asma exacerbada por AINEs: Fisiopatologia e o papel da terapêutica monoclonal**. Orientador: Prof^{as}. Dras. Ana Maria Pego Todo-Bom Ferreira da Costa e Anabela Mota Pinto. 2020. p.48. Tese de Doutorado, faculdade de medicina - Universidade de Coimbra. Universidade de Coimbra, Portugal, 2020.

ASSIS, Elisangela Vilar *et al.* Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco em adolescentes. **J Hum Growth Dev**, v. 29, n. 1, p. 110-116, 2019.

FIALHO, Thainá Rodrigues de Souza *et al.* Novas terapias coadjuvantes ao tratamento clássico da asma brônquica: uma revisão da literatura. In: SEMOC - SEMANA DE MOBILIZAÇÃO CIENTÍFICA, 22, 2019, Salvador, Ba.

LAURINDO, Anderson Pedro; SILVA, Josie Ágatha Parrilha. Introdução à pesquisa: características e diferenças teórico-conceituais entre o estudo qualitativo e quantitativo. **Revista Uniabeu**, v. 10, n. 26, p. 45-55, 2018.

MACEDO, Maria Juliana Pantaleão Borges. Estratégias e inovações aplicadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais. Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Giordano. 2018. 50. Tese de Doutorado (Maria Juliana Pantaleão Borges de Macedo) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2018.

PAES, Maíke Wendel; SOLER, Orenzio; GRISÓLIA, Alan Barroso Araújo. Intervenções farmacêuticas sobre o uso de dispositivos inalatórios: o cuidado farmacêutico no controle da asma. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 32, n. 4, p. 309-318, 2020.

SÁ, Steven Lopes de *et al.* **Terapêuticas biológicas no tratamento da asma alérgica em idade pediátrica.** Orientador: Prof^{as}. Dras. Ana Maria Pego Todo-Bom Ferreira da Costa e Anabela Mota Pinto. 2018. Tese de Doutorado (Steven Lopes de Sá) - Universidade de Coimbra. Faculdade de Medicina, Coimbra, Portugal, 2018.

SANTOS, Marcos *et al.* Linha de cuidados no tratamento da asma: informações úteis para o gestor. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 2, p. 221-228, 2021.

SILVA, Marina Teixeira de Oliveira *et al.* Uso de imunobiológicos no manejo da asma grave em pediatria. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8150-e8150, 2021.

SILVA, Lara Guimarães *et al.* Assistência farmacêutica para pacientes com asma: revisão integrativa. *Com*, v. 34, p. e9451-e9451, 2022. *Revista Artigos*.

SOUZA, Luciana Karine de. Pesquisa com análise qualitativa de dados: conhecendo a Análise Temática. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, v. 71, n. 2, p. 51-67, 2019.