



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

NATHAN BARBIERI DO PRADO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE AGENTES BIOLÓGICOS NA ASMA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

NATHAN BARBIERI DO PRADO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DE AGENTES BIOLÓGICOS NA ASMA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no 4º ano de
Medicina.

Orientadora: Iura Gonzalez Nogueira Alves

SALVADOR

2024

RESUMO

Introdução: Os imunobiológicos são fármacos que visam uma abordagem terapêutica de alta especificidade no tratamento da asma, em especial os casos mais refratários e severos. Até setembro de 2024 temos seis drogas disponíveis no mercado e recomendadas pelo GINA para esse fim. O objetivo primário desse trabalho é sumarizar os dados acerca da eficácia e segurança desses medicamentos na asma.

Métodos: Uma revisão sistemática foi realizada utilizando as bases de dados MEDLINE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library e Scielo, contemplando os seis medicamentos licenciados, benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, reslizumab e tezepelumab, e mais dois descritos como promissores, lebrikizumab e tralokinumab. Os estudos foram organizados de acordo com o PRISMA 2020 e analisados usando o RoB2 para risco de viés. **Resultados:** Foram selecionados 63 estudos com um total de 25.973 pacientes. Os agentes biológicos benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, tezepelumab demonstraram uma redução da taxa de exacerbação anual de asma e um aumento do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF₁). O reslizumab não teve dados consistentes que provassem uma diminuição de exacerbações ou um aumento do VEF₁ clinicamente significativos. Os imunobiológicos lebrikizumab e tralokinumab não mostraram ser eficazes para o tratamento da asma. Não foram observados uma quantidade significativa de eventos adversos severos. Os eventos adversos mais comuns foram orofaringite e Infecção de Vias Aéreas Superiores. **Conclusão:** Os imunobiológicos apresentaram ser eficazes e com um sólido perfil de segurança para o tratamento da asma. Esses efeitos foram mais promissores em pacientes com um perfil de doença eosinofílica. Com isso, novas opções de tratamento se disponibilizam para pacientes que antes eram dependentes de corticosteroides orais.

Palavras-chave: Asma. Anticorpo Monoclonal. Antiasmáticos. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Background: The biological agents are drugs that aim a high therapeutical specificity approach on asthma treatment, especially in the most refractory and severe cases. Until September 2024 there are six drugs approved for use and recommended by the GINA to this purpose. The primary endpoint of this study is to summarize the evidence about the safety and efficacy of those drugs in asthma treatment. **Methods:** A systematic review was performed gathering those six licensed biological agents, benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab reslizumab and Tezepelumab, plus two promising on-test drugs, lebrikizumab and tralokinumab. The databases searched were MEDLINE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library and Scielo. All the selected studies were then organized according the PRISMA 2020 and analyzed using the RoB2 for risk of bias. **Results:** 63 studies were selected, totalizing 25.973 patients. The following biological agents demonstrate a reduction of the annualized asthma exacerbation rate and a increase in the Forced Exhaled Volume in the first second (FEV₁), benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and tezepelumab. The reslizumab did not present a consistent result about the reduction of exacerbations or the increase of the FEV₁. The two on-study drugs, lebrikizumab and tralokinumab, did not demonstrate effectiveness on the asthma treatment. No significant severe adverse event was observed. The most common adverse events were oropharyngitis and upper airway viral infection. **Conclusion:** The biological agents proved to be effective and with a solid security profile for asthma treatment. These effects tend to be more expressive in patients with a eosinophilic type asthma. This comes as a new therapeutical option for patients that were once dependent on oral corticosteroids.

Keywords: Asthma. Monoclonal Antibodies. Anti-asthmatic Agents. Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Alvos farmacológicos dos imunobiológicos na asma	16
Figura 2 – Fluxograma PRISMA 2020 diagrama para revisões sistemáticas de atualização, as quais incluem pesquisas em base de dados, registros e outras fontes.	22
Figura 3 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o benralizumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	26
Figura 4 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o dupilumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	29
Figura 5 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o lebrikizumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	31
Figura 6 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o mepolizumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	35
Figura 7 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o omalizumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	41
Figura 8 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o reslizumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	43
Figura 9 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o tezepelumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	45
Figura 10 - Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o tralokinumab usando a <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados que compararam benralizumab com placebo.....	23
Tabela 2 – Características dos estudos selecionados que compararam dupilumab com placebo.....	27
Tabela 3 – Características dos estudos selecionados que compararam lebrikizumab com placebo.....	30
Tabela 4 – Características dos estudos selecionados que compararam mepolizumab com placebo.....	32
Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam omalizumab com placebo.....	36
Tabela 6 – Características dos estudos selecionados que compararam reslizumab com placebo.....	42
Tabela 7 – Características dos estudos selecionados que compararam tezepelumab com placebo.....	44
Tabela 8 – Características dos estudos selecionados que compararam tralokinumab com placebo.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ - “*Asthma Control Questionnaire*”, do inglês, questionário do controle da Asma.

ACT - “*Asthma Control Test*”, do inglês, teste de controle da asma.

APC - “*Antigen-Presenting Cells*”, do inglês, células apresentadoras de antígeno.

AQLQ - “*Assesment of Quality of Life Questionnaire*”, do inglês, questionário de avaliação da qualidade de vida.

ATS - “*American Thoracic Society*”, do inglês, sociedade torácica americana.

BCR – “*B-Cell Receptor*”, do inglês, receptores de Células B.

BVS - Biblioteca Virtual de Saúde.

CASI - “*Composite Asthma Severity Index*”, do inglês, índice de severidade composto de asma.

CVF - Capacidade Vital Forçada.

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde.

FDA – *Food and Drugs Administration*.

FeNO - “*Fractional Exhaled Nitric Oxide*”, do inglês, fração de óxido nítrico exalado.

GETE, “*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*”, do inglês, Avaliação Global da eficácia terapêutica.

GINA - *Global Initiative for Asthma*.

HR - “*Hazard Ratio*”, do inglês, taxa de risco.

ILC - “*Innate Lymphoid Cells*”, do inglês, células linfoides inatas.

ITAM – “*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*”, do inglês, ativação de motivo de imunorreceptor baseado em tirosina.

IVAS - Infecção de Via Aérea Superior.

JACQ - “*Juniper Asthma Control Questionnaire*”, do inglês, questionário de controle da asma de Juniper.

LABA – “*Long Acting Beta Agonist*”, do inglês, Beta agonista de longa duração.

MESH – “*Medical Subject Headings*”.

MHC II – “*Major Histocompatibility Complex II*”, do inglês, complex principal de histocompatibilidade.

NNT - Número Necessário para Tratar.

OR - “*Odds Ratio*”, do inglês, razão de chances.

PAQLQ, - “*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, do inglês, Questionário pediátrico de qualidade de vida da asma.

Q1W – “*Every one weeks*”, do inglês, a cada uma semana.

Q2W - “*Every two weeks*”, do inglês, a cada duas semanas.

Q4W - “*Every four weeks*”, do inglês, a cada quatro semanas.

Q8W - “*Every eight weeks*”, do inglês, a cada oito semanas.

RoB2 - *Cochrane Risk of Bias Tool 2*.

SABA - “*Short-Acting Beta-Agonists*”, do inglês, Beta agosnista de curta duração.

SGRQ - “*St. George Respiratory Questionnaire*”, do inglês, Questionário Respiratório de St George.

SNOT-22 - “*Sino-nasal Outcome Test*”, do inglês, Teste de desfecho sino-nasal.

TCR – “*T-Cell Receptor*”, do inglês, receptores de Células T.

TLR – “*Toll-Like Receptors*”, do inglês, receptores do tipo toll.

TSLP – “*Thymic Stromal Lymphopoietin*”, do inglês, linfopoietina estromal tímica.

VEF₁ - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.

WPAI-A, “*Work Productivity and Activity Impairment questionnaire, for asthma*”, do inglês, Questionário de produtividade no trabalho e incapacidade laboral para asma.

LISTA DE SÍMBOLOS

© - *Copyright*, do inglês, Marca registrada

dL - Decilitro

kg – Kilo

L – Litro

mg - Miligrama

mL – Mililitro

ng - Nanograma

ppb – Partes por bilhão

μg - Micrograma

μL – Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	FISIOPATOLOGIA DA ASMA	13
2.2	ASMA SEVERA	14
2.3	IMUNOBIOLOGICOS	15
3	OBJETIVOS	18
3.1	OBJETIVOS GERAIS	18
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	19
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	19
4.3	EXTRAÇÃO DE DADOS	19
4.4	RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA	19
4.5	DESFECHOS AVALIADOS	20
5	RESULTADOS	21
5.1	Seleção de Estudos	21
5.2	Características dos Estudos	21
5.3	Análise de Risco de Viés	21
5.4	Benralizumab	22
5.5	Dupilumab	26
5.6	Lebrikizumab	29
5.7	Mepolizumab	31
5.8	Omalizumab	35
5.9	Reslizumab	41
5.10	Tezepelumab	43
5.11	Tralokinumab	45
6.	DISCUSSÃO	47
7.	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	50
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA PICOS	60
	ANEXO A - VERSION 2 OF THE COCHRANE RISK-OF-BIAS ASSESSMENT TOOL FOR RANDOMISED TRIALS: BIAS DOMAINS, SIGNALLING QUESTIONS, RESPONSE OPTIONS, AND RISK-OF-BIAS JUDGMENTS	61

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica de elevada relevância no contexto global de saúde. Segundo dados da *Global Health Metrics* em sua publicação da *Global Burden Diseases 2019*, estima-se que a asma afete mais de 262 milhões de pessoas no mundo, com uma incidência de 37:10000¹.

Nesse contexto, embora seja uma doença crônica de alta morbidade, sua mortalidade não acompanha essa proporção. Salvo a exceção em países subdesenvolvidos, nos quais a alta mortalidade reflete a precarização do acesso à saúde. Importante destacar que sua distribuição mundial tem mudado e atualmente não segue exatamente o padrão proposto pela teoria da higiene. Com a globalização e a difusão de hábitos ocidentais, a incidência em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento vêm em uma crescente². Logo, demonstra-se uma necessidade de mobilização de recursos, humanos e financeiros, para o diagnóstico, manejo e controle dessa doença.

Em sua fisiopatologia, a asma é caracterizada por remodelamento crônico das vias aéreas inferiores, provocando restrição da passagem de ar e limitação da hematose. Esses processos ocorrem por proliferação e contração de músculo liso brônquico, assim como a hiperplasia de células caliciformes e aumento da produção de muco. Ambos os processos são induzidos por uma deflagração inapropriada do sistema imune em resposta a um fator desencadeante, que pode ser descrito como um mecanismo gatilho, tal qual a exposição à alérgenos, mudança de temperatura, exercício físico ou infecções virais respiratórias².

Assim, a apresentação clínica típica é dada com dispneia, tosse e sibilos. Dentro do espectro da doença, vários perfis de asma são descritos e sua classificação depende da idade, doenças associadas e do padrão de resposta imune. Como dito anteriormente, embora seja uma doença de baixa letalidade, sua alta morbidade demanda cuidados contínuos e assistência médica à longo prazo, o que impacta diretamente na qualidade de vida dos que sofrem essa condição. Contudo, cerca de 17% dos quadros de asma apresentam-se como de difícil manejo e 3,7% como severos, caracterizando uma área de estudo expoente, principalmente em seu diagnóstico e tratamento³.

O diagnóstico de asma é feito mundialmente seguindo os critérios estabelecidos pela *Global Initiative for Asthma* (GINA) e recomendado pelas sociedades e associações de pneumologia e tisiologia distribuídas pelo mundo. Logo, para preencher esses critérios e confirmar o diagnóstico são necessárias: História clínica compatível e a realização de espirometria com um Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ($VEF_1 \leq 70\%$ do esperado e com melhora de pelo menos 12% após a prova do broncodilatador, exame padrão-ouro³.

Em seu tratamento padrão estabelecido pela GINA, o uso de uma combinação de Formoterol, um Beta-2 agonista de longa duração (LABA, do inglês, *Long Acting Beta Agonist*), com um corticoide inalatório (ICS, do inglês, *Inhaled Corticosteroids*) é o padrão recomendado. Para pacientes com boa adesão e uma doença controlada, pode-se fazer inicialmente o uso apenas de um Beta-2 agonista de curta duração (SABA, do inglês, *Short Acting Beta Agonist*) com um ICS em crises³.

Em casos de asma severa, de manejo difícil e com persistência dos sintomas após as terapias discutidas anteriormente, outros medicamentos podem ser utilizados. Pacientes com essa apresentação de asma severa equivalem à quase 4% dos casos de asma³, uma parcela importante da população que necessita de uma terapêutica adequada para manejo. Visando esses pacientes, desde o começo do segundo milênio novas terapias foram desenvolvidas com alvos terapêuticos específicos e imunomoduladores.

Essa classe de medicamento, chamada de agentes biológicos, são biofármacos específicos para interleucinas, seus receptores ou anticorpos presentes na resposta linfocítica Th2. São anticorpos com alvo para IgE (Omalizumabe), IL-5 e Receptor de IL-5, RIL-5, (Benralizumabe, Reslizumabe e Mepolizumabe), Receptor de IL-4, RIL-4, (Dupilumabe) e TSLP (Tezepelumabe)³. Contudo, as indicações específicas de cada medicamento não estão claramente descritas na literatura³, o que reflete em uma prática clínica por ora imprecisa e quiçá reforçando critérios arbitrários.

Logo, faz-se necessário estudos que comparem esses diferentes medicamentos, a fim de proporcionar informações sumarizadas acerca dos efeitos terapêuticos das diferentes intervenções. Com base nisso, é válido avaliar a eficácia desses tratamentos nos pacientes com asma severa, elucidando suas indicações terapêuticas e resultados no controle da doença. Tendo isso em vista, o objetivo desse trabalho é

avaliar a eficácia dos diferentes agentes biológicos além de determinar sua segurança, elencando os efeitos colaterais e adversos mais comuns. Com os resultados desse estudo poderão ser elucidadas as lacunas da literatura acerca da eficácia e indicação terapêutica dos imunobiológicos, contribuindo para guiar a prática clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOPATOLOGIA DA ASMA

A asma baseia-se na deflagração inapropriada do sistema imune, promovendo sintomas de restrição de fluxo de ar e obstrução de vias aéreas de maneira reversível. A sua apresentação pode ser dividida entre eosinofílica ou não-eosinofílica⁴, mais comumente chamada de perfil Th2 e perfil não-Th2. Esse tipo de padrão eosinofílico tem um componente linfocítico Th2, plasmócitos secretores de IgE, mastócitos, eosinófilos e basófilos. Já a asma não-eosinofílica tem um padrão misto de resposta Th1 e Th17 com intensa manifestação neutrofílica, sendo um importante alvo de estudos⁵.

Quando se aborda a asma eosinofílica, ela pode se comportar como alérgica e não-alérgica. Em seu padrão alérgico, exposição prolongada à alérgenos inalados se ligam e ativam MHC II (do inglês, *Major Histocompatibility Complex II*) das células apresentadoras de antígeno, ou APC's (do inglês, *Antigen-Presenting Cells*) presente na camada subepitelial. As APC's então, estimuladas por citocinas, como IL-33, IL-25 e TSLP (do inglês, *Thymic Stromal Lymphopoietin*), liberadas pelo epitélio via ativação dos TLRs (do inglês, *Toll-Like Receptors*) migram para os tecidos linfoides das proximidades⁴. Com esse mecanismo, elas então apresentam esses alérgenos a células T *naive*, por meio Receptores de Células T (do inglês, *T-Cell Receptor*, *TCR*) através da sinapse imunológica. As células T CD4⁺ *naives*, ao serem ativadas, se diferenciam em um perfil de Th2 e Thf, principalmente pelas citocinas derivadas do epitélio. As células Thf auxiliam na ativação de linfócitos B por meio dos Receptores de Células B (do inglês, *B-Cell Receptor*, *BCR*), nos centros germinativos dos tecidos linfoides secundários. Por outro lado, os linfócitos Th2 secretam interleucinas importantes, como a IL-4, IL-5 e IL-13⁶. O perfil de ativação das células B, estimuladas sobretudo pela IL-4 produzida pelas células Th2, induzem a troca de isotipo de IgD e IgM para IgE.

Os anticorpos IgE são secretados por formas plasmocitóides das células B, circulando livremente no plasma. Esses anticorpos se ligam a receptores FcεRI, presentes em mastócitos, eosinófilos e basófilos. Quando a interação alérgeno-anticorpo-receptor ocorre, em uma reexposição, a ativação de vias ITAM (do inglês, *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*) promove a degranulação dessas células, liberando

grandes quantidades de metaloproteinases, histamina, leucotrienos, IL-4, IL-5 e IL-13 e TGF-B⁴⁻⁶. Essas moléculas induzem alteração da matriz extracelular, assim como são quimioatrativas para monócitos. Os macrófagos da região adquirem um perfil alternativo, o perfil M2, que secretam TGF-B e IL-10, responsáveis por promover fibrose e hiperplasia do músculo liso brônquico. Além disso, as interleucinas do perfil Th2 induzem uma hiperplasia de células caliciformes, aumentando a produção de muco e contribuindo para a obstrução das vias aéreas⁴.

Importante destacar a asma eosinofílica não-alérgica, induzida geralmente por poluentes e microrganismos, que gera ativação de células linfoides inatas (do inglês, *Innate Lymphoid Cell*, ILC) do tipo 2 ocorre pelas mesmas citocinas derivadas do epitélio⁴. As ILC2 compartilham da expressão de genes de células T do perfil Th2, como o gene GATA-3, a diferença, porém, se dá no TCR, esse ausente nas ILC2. Como registro, nesse padrão de asma são encontradas uma atuação alta das prostaglandinas E2 e dos leucotrienos, além das interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Essa apresentação da asma ainda é pouco compreendida, entretanto sabe-se da sua correlação com resistência a esteroides, polipose nasal e rinossinusite.

Por outro lado, na asma neutrofílica, o perfil Th17 das células T é sobrepujante. Essa apresentação se relaciona intimamente com o uso do tabaco e tem como característica uma asma resistente a esteroides e associada à psoríase⁵. Sua fisiopatologia ainda não está completamente elucidada, porém acredita-se que indivíduos que produzam grandes quantidades de TGF-B e IL-6 pelas células epiteliais, juntamente com um decréscimo da produção de IL-25⁷. Esse tipo de resposta permite a indução de células T *naive* para um perfil não mais Th2, mas sim Th17.

2.2 ASMA SEVERA

Para definir o quadro da asma é importante avaliar quesitos como tratamento atual, aderência, técnica de inalação e controle dos sintomas. Caso o paciente, com adesão ideal e técnica de inalação correta, esteja com dose máxima de corticoide inalatório e LABA, esse é classificado como difícil de tratar. Esse montante corresponde à 17% dos pacientes com asma³. Por outro lado, caso o paciente ainda apresente crises após dose máxima de corticoide inalatório e LABA, esse se enquadra como asma severa. Esse perfil de paciente corresponde à 3,7% da população com asma³, sendo elegíveis

para o uso de agentes biológicos, a depender, é claro, do perfil de asma que esses indivíduos apresentem.

2.3 IMUNOBIOLÓGICOS

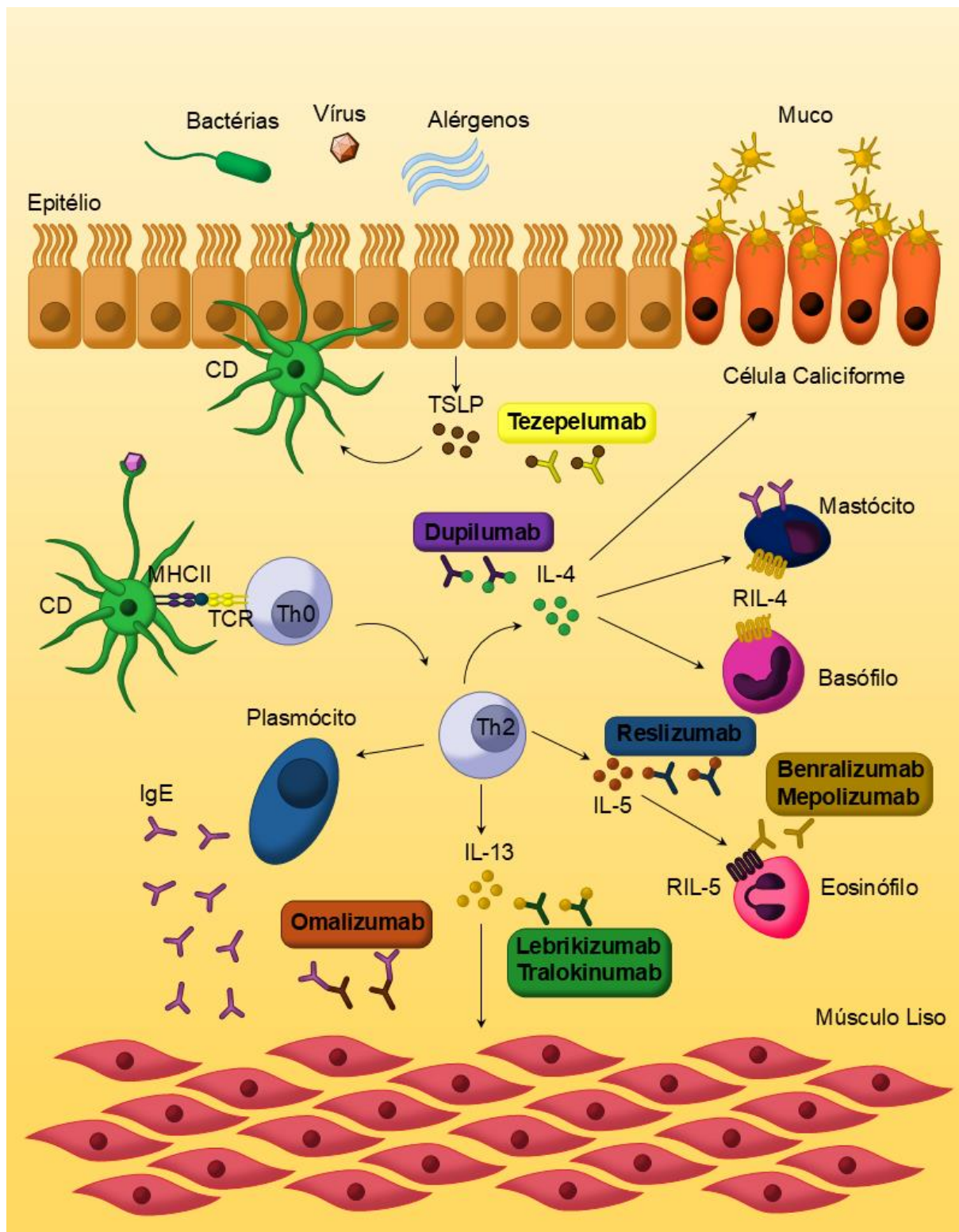
Os agentes biológicos são medicamentos compostos por anticorpos monoclonais projetados para alvos específicos da resposta linfocítica Th2 da asma. Esses biofármacos são disponíveis na forma injetável e seu mecanismo de ação baseia-se na opsonização de mediadores químicos e receptores que cumprem um papel importante na fisiopatologia da asma, representados na figura 1. Embora essa tecnologia esteja disponível há mais de 20 anos no mercado⁸, o seu elevado custo de produção encarece e restringe esse medicamento à centros de alta complexidade³, sobretudo privados. A distribuição gratuita desses fármacos se reduz à limitados programas estruturados que contemplam o diagnóstico, manejo e acompanhamento de pacientes com asma.

Além disso, com o desenvolvimento de novos fármacos da mesma classe, muitos ainda com patentes a serem quebradas, a diferença de custo põe à prova a necessidade de indicações explícitas para cada quadro. Caso contrário, questões arbitrárias como o patrocínio de farmacêuticas, ideais frequentistas ou princípios pessoais tornam-se critérios de indicação terapêutica. Para além do custo individual, ao montar estratégias governamentais de controle da asma é preciso saber, dentre os medicamentos disponíveis, qual o melhor custo-efetivo, a fim de incluí-lo nas respectivas listas de relações nacionais de medicamentos.

Omalizumabe – Anticorpo Anti-IgE desenvolvido pela *Genentech/Novartis*. Aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) no ano de 2003, sob o nome *Xolair*®, sendo o imunobiológico pioneiro do mercado⁸. Atualmente, segundo a GINA, é indicado para pacientes com asma alérgica severa com eosinofilia maior ou igual que 260/ μ L, FeNO (do inglês *Fractional Exhaled Nitric Oxide*) maior ou igual que 20ppb, sintomas alérgicos e uma asma de início na infância³.

Mepolizumabe – Anticorpo Anti-IL5 projetado pela farmacêutica *GlaxoSmithKline* sob o nome comercial *Nucala*® e aprovado pelo FDA em junho de 2019⁹. Suas indicações contemplam pacientes com asma eosinofílica severa, com boa resposta para aqueles com elevada eosinofilia plasmática, polipose nasal, aumento do número de exacerbações no último ano e com asma de início na vida adulta³.

Figura 1 – Alvos farmacológicos dos imunobiológicos na asma.



Fonte: Autoria própria (2024). CD, Célula Dendrítica. IgE, Imunoglobulina E. IL-4, Interleucina 4. IL-5, Interleucina 5. IL-13, Interleucina 13. MHCII, *Major Complex of Histocompatibility II*, do inglês, Complexo principal de histocompatibilidade II. RIL-4, Receptor de Interleucina 4. RIL-5, Receptor de Interleucina 5. TCR, *T Cell Receptor*, do inglês, Receptor de célula T. Th0, Célula T *naïve*. Th2, Célula T perfil Th2. TSLP, *Tymic Stromal Lymphopoietin*, do inglês, Linfopoietina do estroma tímico.

Benralizumabe - Anticorpo Anti-IL5R patenteado pelas farmacêuticas *AstraZeneca/MedImmune*. Em 2017 fora aprovado pelo FDA, com nome fantasia *Fasenra*®¹⁰, para pacientes com asma eosinofílica severa, com boa resposta para pacientes com elevada eosinofilia plasmática, polipose nasal, aumento do número de exacerbações no último ano e com asma de início na vida adulta³.

Reslizumabe – Anticorpo Anti-IL5 criado pela *Teva Respiratory, LCC* e aprovado pelo FDA em março de 2016, sob a patente *Cinqair*®¹¹. Tem como indicações pacientes com asma eosinofílica severa, com boa resposta para pacientes com elevada eosinofilia plasmática, polipose nasal, aumento do número de exacerbações no último ano e com asma de início na vida adulta³.

Dupilumabe – Anticorpo Anti-IL4 desenvolvido pela *Regeneron Pharmaceuticals*, com aprovação pelo FDA no ano de 2017. Vendido sobre o nome *Dupixent*®¹², é indicado para pacientes com asma eosinofílica ou tipo 2 severa, com boa resposta para pacientes com alta eosinofilia e FeNO³.

Tezepelumabe – Anticorpo Anti-TSLP projetado pela farmacêutica *Amgen* com nome comercial *Tezspire*®. Sua aprovação do FDA fora em 2021¹³, abarcando pacientes com asma severa e com boa resposta para pacientes com eosinofilia elevada e alta FeNO³.

Lebrikizumabe – Anticorpo Anti-IL13 sintetizado pela *Genentech* e em fase III de estudo. Ainda não está aprovado pelo FDA, mas apresenta uma plausibilidade biológica e resultados de fase II interessantes para o tratamento da asma severa⁴.

Tralokinumabe – Anticorpo Anti-IL13 patenteado como *Adbry*® pela *Leo Pharma*, com aprovação do FDA em 2021¹⁴. É indicado para o tratamento de dermatite atópica, não sendo recomendado pela GINA para o tratamento de asma severa³. Entretanto, existem estudos que tentam demonstrar o uso dessa droga para pacientes com asma severa.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Sumarizar as evidências acerca da eficácia e a segurança de agentes biológicos no tratamento da asma.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos dos imunobiológicos na mortalidade e em variáveis imunofisiológicas.
- Caracterizar e quantificar os eventos adversos e efeitos colaterais mais comuns com a utilização dos agentes biológicos.

4 MATERIAIS E METÓDOS

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A revisão sistemática será performada com dados extraídos das seguintes bases de dados: Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Scielo e BVS. Além disso, dados da literatura cinzenta que tiverem seus desfechos completos serão adicionados a revisão. As fontes de literatura cinzenta que serão utilizados serão: Google Acadêmico, ClinicalTrials.gov e International Clinical Trials Registry.

Os dados serão acessados através de uma ferramenta de busca seguindo a estratégia PICOS, com a associação de descritores da plataforma *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A ferramenta de pesquisa completa está disponível no Apêndice A.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão serão ensaios clínicos, duplo cego e randomizados. Estudos pré-clínicos, não publicados ou em andamento não serão adicionados. Estudos como relato de caso serão excluídos. Ademais, não haverá restrição por ano de publicação ou por idioma.

4.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados será feita por dois autores separadamente (IGNA e NBP), na qual a estratégia de busca será utilizada. Os dados coletados conterão data, título, ano de publicação, autores, periódico, tamanho amostral, tempo de seguimento, características demográficas, desfechos analisados, resultados apresentados e perda de seguimento. Os estudos então selecionados serão avaliados de acordo com os critérios de inclusão, sendo organizados de acordo com uma adaptação da ferramenta *Cochrane's Collaborations 13*. Após esse procedimento, os dados serão organizados e sumarizados em uma planilha no *Software Microsoft Excel*®, versão 2409. Em caso de discordâncias entre os artigos selecionados, um terceiro pesquisador será consultado (SFOJ).

4.4 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA

O risco de viés será acessado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool 2* (RoB2)¹⁵. Essa ferramenta é capaz de estratificar o risco de viés através de pontos-chave

encontrados no estudo, classificando-os como “Alto”, “Alguma preocupação” e “Baixo”. Dois autores irão, independentemente, obter a qualidade metodológica pela revisão do RoB2, disponível no Anexo A.

4.5 DESFECHOS AVALIADOS

O desfecho primário será avaliado pelas seguintes variáveis: Mortalidade, Função Pulmonar (VEF₁, Capacidade Vital Forçada, CVF, e VEF₁/CVF), *Assesment of Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), efeitos adversos, efeitos colaterais, descontinuação. O desfecho secundário será avaliado pela taxa de neutralização de anticorpos, FeNO, exacerbações, tomografia de tórax, eosinofilia plasmática, eosinofilia de escarro, periostina sérica e IgE sérico. Ambos os desfechos serão comparados através da diferença das médias entre os grupos.

5 RESULTADOS

5.1 Seleção de Estudos

Utilizando a estratégia de busca foram identificados um total de 2631 estudos, demonstrados na Figura 2. Desses, 1159 duplicatas foram removidas. Com os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para o estudo 63 ensaios clínicos randomizados, sumarizados nas Tabelas de 1 a 8. Dezesete estudos selecionados pelo título ou abstract foram excluídos por serem análise post hoc sem os desfechos analisados, *open label*, apenas o protocolo clínico, estudo guarda-chuva ou impossibilidade de acessar o artigo. Foram adicionados 21 novos estudos a essa atualização da revisão sistemática¹⁷.

Dos 63 estudos selecionados, 22 (34,9%) utilizaram omalizumab, 11 (17,5%) utilizaram mepolizumab, 11 (17,5%) utilizaram benralizumab, 5 (7,9%) utilizaram dupilumab, 4 (6,3%) utilizaram tezepelumab, 4 (6,3%) utilizaram reslizumab, 3 (4,8%) utilizaram lebrikizumab e 3 (4,8%) utilizaram tralokizumab.

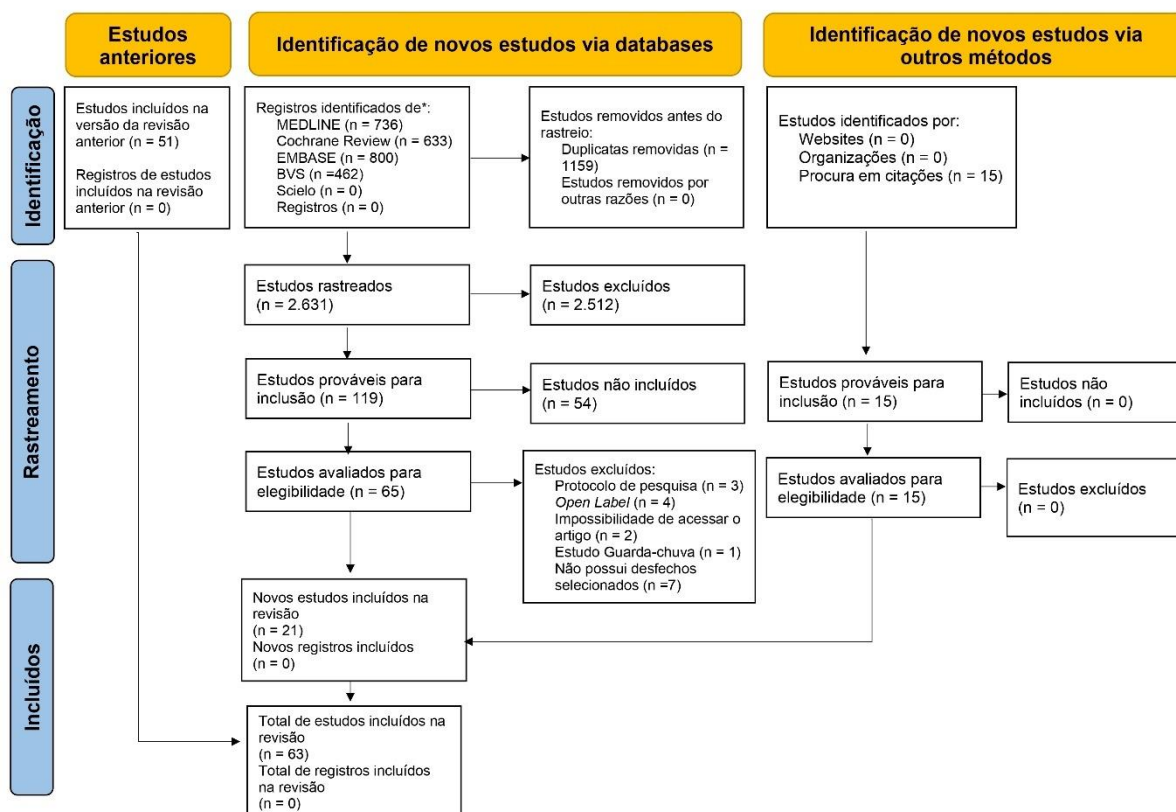
5.2 Características dos Estudos

Os estudos selecionados reúnem um total de 25.973 pacientes. Como perfil epidemiológico pode-se destacar 9.911 (38,1%) homens e 16.062 (61,8%) mulheres. Predominou nos estudos uma amostra com pacientes de idade entre 40 e 50 anos. O estudo mais antigo é do ano de 1999, enquanto o mais recente é do ano de 2023.

5.3 Análise de Risco de Viés

De modo geral, os estudos selecionados demonstram um alto nível de qualidade, sendo majoritariamente classificados de acordo com a RoBv2.0 como baixo risco de viés. Dentre os sete estudos classificados como alto risco de viés, quatro apresentam perda acentuada de segmento^{44, 51, 64 e 68} e três apresentam problemas na randomização^{20, 23 e 61}. Dos oito estudos com alguma preocupação de risco de viés, três apresentaram dificuldades no processo de cegamento^{19, 45 e 50}, enquanto os cinco demais apresentaram uma perda significativa de segmento, mas que fora minimizada pela estruturação de um protocolo por intenção de tratar^{47, 52, 75, 78 e 79}.

Figura 2 - Fluxograma PRISMA 2020 diagrama para revisões sistemáticas de atualização, as quais incluem pesquisas em base de dados, registros e outras fontes.



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71.

5.4 Benralizumab

Foram selecionados 11 estudos¹⁸⁻²⁸ que avaliaram o uso de benralizumab em pacientes com asma, com um total de 6.681 pacientes, sendo 4.819 (72,1%) mulheres (Tabela 1). Nove estudos tiveram uma população adulta predominantemente entre os 40 e 50 anos. Apenas um estudo foi desenhado especificamente para avaliar esse medicamento em adolescentes. Dos 11 estudos, 10 foram multicêntricos, contabilizando 36 países no total. Um total de 9 estudos avaliaram o uso de benralizumab em pacientes com asma dependente de altas ou médias doses de ICS+LABA. O estudo de Ferguson et al. avaliou o uso de benralizumab em pacientes em uso baixas ou médias doses de ICS+LABA. O estudo de Nowak et al. Conduziu o estudo com pacientes em crise de asma aguda, com mais de 2h de exacerbação sem melhora com broncodilatador. O tempo de *follow up* médio foi de 33,3 semanas, com

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados que compararam benralizumab com placebo – Continua.

Benralizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Bleecker et al. (2016)	1204	796 (66.1%) mulheres	53 (4,4%) ≥12 a <18 anos e 1151 (95,6%) ≥18 a 75 anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg Q4W ou 30mg Q8W	48 semanas	Taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Redução da taxa de exacerbação anual de asma [Q4W, Razão de Taxas, 0.55 (0.42 - 0.71), p<0.0001]; [Q8W, Razão de taxas, 0.49 (0.37 - 0.64), p<0,0001]. Aumento da VEF ₁ pré-BD em pacientes [Q4W, 0.106L (0.016 - 0.196), p =0.0215]; [Q8W, 0.159L (0.068 - 0.249), p = 0.0006]. Redução do escore total de sintomas de asma no regime de Q8W [-0.25 (-0.45 - 0.06), p=0.0118]. Evento adverso mais comum: piora da asma (105 [13%] vs 78 [19%]) e nasofaringite (93 [12%] vs 47 [12%]).
2. Busse et al. (2019)	1926	1006 (52.2%) mulheres	51 (6%) 12 a 17 anos, 739 (93%) 18 a 75 anos e >75 anos 3 (<1%)	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg Q4W ou 30mg Q8W	48-56 semanas	Taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Evento adverso comum: IVAS viral (14-16%) e piora da asma (7-10%). Evento adverso grave: piora da asma (3-4%), pneumonia (<1% - 1%) e pneumonia bacteriana (0-1%).
3. Castro et al. (2014)	609	417 (68.5%) mulheres	grupos randomizados 45-6 (±11.7), 47.1 (±12.8), 46-6 (±13.2), 47-8 (±12.9), 50-0 (±12.3) e 50-0 (±11.5) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	2mg, 20mg e 100mg – 3 primeiras doses Q4W e demais Q8W	54 semanas	Taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Redução da taxa de exacerbação anual de 57% (IC80%, 33 – 72), p=0.015 para 20 mg; 0.38 vs 0.68, redução de 43%, (IC80% - 18 – 60), p=0.049 para 100 mg. Evento adverso mais comum foi a nasofaringite (44 [11%] vs 13 [6%]) e reação no local da injeção (60 [16%] vs 8 [4%]).
4. Ferguson et al. (2017)	211	187 (61.1%) mulheres	93 (44%) ≥18 a <50 anos, 89 (42%) ≥50 a <65 anos e 29 (14%) ≥65 a ≤75 anos	Asma dependente de baixa ou média dosagem de ICS + LABA	30mg/mL Q4W	12 semanas	VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Diferença na VEF ₁ pré-BD de 80mL (0 - 150), p=0.04. Evento adverso mais comum foi nasofaringite (8% em cada grupo) e IVAS (5% em cada grupo). Evento adverso grave ocorreu em 2% e foram considerados não relacionado ao tratamento.

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados que compararam benralizumab com placebo – Continuação.

Benralizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
5. FitzGerald et al. (2016)	1306	807 (61.8%) mulheres	55 (4,2%) ≥12 a <18 anos e 1251 (95,8%) ≥18 a 75 anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg Q4W ou 30mg Q8W	56 semanas	Taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Redução da taxa de exacerbação anual [Q4W - Razão de taxas, 0.64 (0.49 - 0.85), p=0.0018]; [Q8W - Razão de taxas, 0.72 (0.54 - 0.95), p=0.0188]. Aumento da VEF₁ pré-BD [Q4W, 0.125L (0.037- 0.213), p=0.0054]; [Q8W, 0.116L (0.028 -0.204), p=0.0102]. Diminuição do escore total de asma [Q8W, -0.23 (-0.43 - -0.04), p=0.0186]. Efeito adverso mais comum foi nasofaringite (Q4W, 90[21%], Q8W, 79[18%] e placebo 92[21%]) e piora da asma (Q4W, 61 [14%], Q8W, 47 [11%] e placebo 68 [15%]).
6. Harrison et al. (2021)	656	399 (60.8%) mulheres	Grupo benralizumab 52.5 (±12.7) anos e grupo placebo 53.3 (±12.5) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg – 3 primeiras doses Q4W e demais Q8W	24 semanas	Taxa de exacerbação anual, SGRQ score, VEF ₁ pré-BD, ACQ-6, SNOT-22 e eventos adversos.	Redução da taxa de exacerbação anual [Razão de Taxas, 0.51 (0.39 -0.65), p=0.0001]. Aumento da VEF₁ pré-BD [160ml (90 - 230), p<0.0001]. Diminuição do escore ACQ-6 [-0.46 (-0.65 - -0.27), p<0.0001]. Efeito adverso mais comum nasofaringite [30 (7%)], cefaleia [37 (9%)], sinusite [28 (7%)], bronquite [22 (5%)] e febre [26 (6%)]. Efeito adverso grave mais comum foi a piora da asma (9 [2%]) vs 9 [4%]).
7. Nair et al. (2017)	220	135 (61.4%) mulheres	98 (44,5%) ≥18 a <50 anos, 94 (42,7%) ≥50 a <65 anos e 28 (12,7%) ≥65 a ≤75 anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg – 3 primeiras doses Q4W e demais Q8W	28 semanas	Dose de corticoide inalatório, variação da dose de corticoide inalatório, taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Incidência cumulativa de risco para primeira exacerbação [Q4W, HR 0.39 (0.22 - 0.66), p<0.001]; [Q8W - HR 0.32 (0.17 - 0.57), p<0.001]. Redução da taxa de exacerbação anual [Q4W, Razão de Taxas, 0.45 (0.27 - 0.76), p =0.003]; [Q8W, Razão de Taxas, 0.30 (0.17 - 0.53), p <0.001]. Sem aumento com significância estatística do VEF₁. Sem diminuição com significância estatística do escore total de asma. O evento adverso mais comum no estudo foi nasofaringite 37 (17%) e piora da asma 28 (13%).

Tabela 1 – Características dos estudos selecionados que compararam benralizumab com placebo – Continuação.

Benralizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
8. Nowak et al. (2015)	110	77 (70.0%) mulheres	Grupo placebo 35.9 (22-55) anos e grupo benralizumab 36.3 (19-60) anos	Exacerbação de asma ativa por mais de 2 horas sem melhora com broncodilatador	0.3mg/kg - 1.0mg/kg	12 semanas	Taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ(S)+12, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Redução da taxa de exacerbação [1.82 (1.24 - 2.59) vs 3.59 (2.44 - 5.10), p=0.01]. Não houve diferença na função pulmonar ou no ACQ e AQLQ. Eventos adversos similares em ambos os grupos com cerca de 5% de ocorrência de cefaleia, tontura, tosse, febre, bronquite, ansiedade, espasmo muscular e hiperidrose.
9. Panettieri et al. (2020)	233	157 (67.4%) mulheres	Grupo benralizumab 51.9 (13.62) anos e grupo placebo 50.9 (12.34) anos	Asma em uso de ICS + LABA com diagnóstico de asma severa	30mg Q4W	12 semanas	VEF ₁ , FeNO, ACQ-6, SGRQ, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Aumento na VEF ₁ não teve significância estatística. Leve incremento na FeNO quando comparada ao placebo [8.1ppb (0.1 - 16.1), p = 0.048]. Diminuição média do escore ACQ-6 [-0.395 (-0.603 - -0.188), p 0.0002]. Evento adverso mais comum foi piora da asma 30 (13%) e nasofaringite 14 (6%).
10. Park et al. (2016)	103	42 (40.7%) mulheres	86(83,5%) <65 anos e 17(16,5%) ≥65 anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	2mg, 20mg e 100mg – 3 primeiras doses Q4W e demais Q8W	52 semanas	Taxa de exacerbação anual, VEF ₁ , FeNO, ACQ-6, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Taxa de exacerbação anual de asma reduziu 33, 45 ou 36% quando tratado com 2, 20 ou 100mg, respectivamente. O evento adverso mais comum foi nasofaringite 36 (34%).
11. Zeitlin et al. (2020)	103	796 (66.1%) mulheres	16 (12-21) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	30mg Q4W	20 semanas	Inibição da hemaglutinação, título geométrico médio de anticorpos, ACQ-6 e eventos adversos.	Diferença média do escore ACQ-6 foi de -0.50 e -0.42 para benralizumab e placebo, respectivamente. Eventos adversos mais comuns foram cefaleia, nasofaringite, dor orofaríngea, gastroenterite viral e IVAS, ocorrendo em números similares em ambos os grupos.

ACQ-6, "Asthma Control Questionnaire", do inglês questionário de controle da asma. AQLQ(S)+12, "Asthma Quality of Life Questionnaire", do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. FeNO, "Fraction exhaled of Nitric Oxide", do inglês, fração exalada de óxido nítrico. ICS "Inhaled Corticosteroids", do inglês, corticoide inalatório. IVAS, Infecção de Via Aérea Superior. LABA, "Long-Acting Beta-Agonists", do inglês, Beta agonista de longa duração. Q4W, "Every four weeks", do inglês, a cada quatro semanas. Q8W, "Every eight weeks", do inglês, a cada oito semanas. SGRQ, "St. George Respiratory Questionnaire", do inglês, Questionário Respiratório de St George. SNOT-22, "Sino-nasal Outcome Test", do inglês, Teste de desfecho sino-nasal. VEF₁ pré-BD, volume expiratório forçado no primeiro segundo pré- broncodilatador. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

5 estudos com um tempo acima de 48 semanas e 4 estudos com um tempo abaixo de 20 semanas. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com o placebo. A dose de benralizumab de oito estudos era de 30mg, sendo três comparando um regime de doses a cada quatro semanas ou a cada oito semanas, três com um regime de quatro semanas e dois com um regime de três primeiras doses a cada quatro semanas e as demais a cada oito semanas. Outros dois estudos utilizaram doses de 2mg, 20mg e 200mg, com as primeiras três doses a cada quatro semanas e as demais doses a cada oito semanas. Apenas um dos estudos avaliou a dose relativa ao peso, com uma dose de 0,3 ou 1,0 mg/kg. Sete estudos demonstraram uma redução da taxa anual de exacerbações de asma quando comparado ao placebo. Quatro estudos conseguiram demonstrar aumento na VEF₁. Cinco estudos demonstraram melhora nos escores avaliados. A magnitude de efeito foi maior em pacientes com eosinofilia plasmática alta. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite e piora da asma.

Figura 3 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o benralizumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

Identificação	Droga	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Bleecker et al. (2016)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Busse et al. (2019)	Benralizumab	1	+	!	+	+	+	!	!
Castro et al. (2014)	Benralizumab	1	!	+	-	+	+	-	-
Ferguson et al. (2017)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
FitzGerald et al. (2016)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Harrison et al. (2021)	Benralizumab	1	+	-	+	+	+	-	-
Nair et al. (2017)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Nowak et al. (2015)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Panettieri et al. (2020)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Park et al. (2016)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Zeitlin et al. (2020)	Benralizumab	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco |

! Alguma preocupação |

- Alto risco |

D1 Processo de randomização

D2 Desvios da intervenção planejada

D3 Dados de desfecho perdidos

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024).

5.5 Dupilumab

Foram selecionados cinco estudos²⁹⁻³³ que avaliaram o uso de dupilumab em pacientes com asma, com um total de 3.400 pacientes, sendo 2.128 (62,6%) mulheres (Tabela 2). Quatro estudos tiveram uma população adulta predominantemente entre os 40 e 50 anos. Apenas um estudo foi desenhado especificamente para avaliar esse medicamento em crianças. Todos os 6 estudos foram multicêntricos, com um total de 29 países incluídos. Todos os estudos avaliaram em pacientes com asma dependente

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados que compararam Dupilumab com placebo – Continua.

Dupilumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Bacharier et al. (2021)	408	262 (64.2%) mulheres	8.9 (±1.6) anos e grupo 8.9 (±1.7) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA e diagnóstico de asma persistente segundo GINA	100mg - 200mg Q2W	52 semanas	Taxa de exacerbação anual, VEF ₁ , FeNO, ACQ-7-IA, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Taxa de exacerbação anual de asma ajustada demonstrando uma RRR de 59.3% (39.5 - 72.6), p <0.001. RRR de exacerbações severas de 61.0% (41.7 - 73.9), p<0.001. Aumento da VEF ₁ [5.2% (2.1 - 8.3), p <0.001]. Diminuição do escore ACQ-7-IA [(- 1.33+0.05) vs (-1.00±0.07), p<0.001].
2. Castro et al. (2018)	1902	1197 (62.9%) mulheres	47.9 (±15.3) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA e diagnóstico de asma persistente segundo GINA	200mg - 300mg Q2W	52 semanas	Taxa de exacerbação anual, VEF ₁ , eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Taxa de exacerbação anual de asma ajustada 0.46 (0.39 - 0.53) vs 0.87 (0.72 - 1.05), com uma taxa 47.7% menor no grupo em uso de dupilumab, p <0.001. Houve um aumento da VEF ₁ de 0.32L (diferença de 0.14L para o placebo), p<0.001, isso para 200mg. Resultados similares para 300mg. Evento adverso mais comum foi IVAS viral [124 (19.6%) vs 230 (18.2%)].
3. Rabe et al. (2018)	210	127 (60.5%) mulheres	51.3 (±12.6) anos	Asma dependente de alta dosagem de ICS + LABA e diagnóstico de asma persistente segundo GINA	300mg Q2W	24 semanas	Dose de corticoide inalatório, variação da dose de corticoide inalatório, taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , FeNO eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Taxa de exacerbação anual de asma ajustada teve um RR de 0.407 (0.263 - 0.63), p<0.001. Aumento da VEF ₁ pré-BD de 0.22L (0.09 - 0.34), p<0.001. Evento adverso mais comum foi IVAS viral [19 (18%) vs 9 (9%)].

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados que compararam Dupilumab com placebo – Continuação.

Dupilumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
4. Wenzel et al. (2013)	104	52 (50.0%) mulheres	41.6 (±13.1) 37.8 (±13.2)	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	300mg Q1W	20 semanas	Taxa de exacerbação anual, VEF ₁ , FeNO, biomarcadores séricos, ACQ-5, SNOT-22, eosinofilia plasmática e eventos adversos.	Diminuição das exacerbações OR [0.08 (0.02 - 0.28), p<0.001]. Incidência cumulativa da primeira exacerbação de asma HR [0.10 (0.03 - 0.34), p<0.001]. Aumento da VEF ₁ de 0.27L (0.11 - 0.42), p<0.001. Diminuição do escore ACQ-5 de -0.73 (-1.15 - -0.30), p=0.001.
5. Wenzel et al. (2016)	776	490 (63.1%) mulheres	48.6 (±13.0) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	200mg - Q2W e Q4W ou 300mg - Q2W e Q4W	24 semanas	Taxa de exacerbação anual, VEF ₁ , FeNO, ACQ-5, AQLQ, SNOT-22, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Redução de risco segundo a taxa de exacerbação da asma anual ajustada [200mg - Q4W, 53.7% (17.3 - 74.1), p = 0.0093]; [200mg - Q2W, 70% (43.5 - 84.1), p= 0.002]; [300mg - Q2W, 70.5% (45.4 - 84.1), p=0.0001]. Aumento da VEF ₁ [200mg - Q4W, 0.10L (0.01 - 0.19), p =0.0218]; [300mg - Q4W, 0.13L (0.04 - 0.21), p =0.0037]; [200mg - Q2W, 0.16L (0.07- 0.24), p =0.0005]; [300mg - Q2W, 0.16L (0.07 - 0.24), p =0.0004]. Efeito adverso mais comum foi IVAS [33-41% vs 35%] e reações no local da injeção [13-26% vs 13%].

ACQ-7, "Asthma Control Questionnaire", do inglês, questionário de controle da asma. AQLQ "Asthma Quality of Life Questionnaire", do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. FeNO, "Fraction exhaled of Nitric Oxide", do inglês, fração exalada de óxido nítrico. GINA, "Global Initiative for Asthma", do inglês, Iniciativa Global pela Asma. ICS "Inhaled Corticosteroids", do inglês, corticoide inalatório. IVAS, Infecção de Via Aérea Superior. LABA, "Long-Acting Beta-Agonists", do inglês, Beta agosnista de longa duração. OR "Odds Ratio", do inglês, razão de chances. Q1W, "Every one week", do inglês, a cada uma semana. Q2W, "Every two weeks", do inglês, a cada duas semanas. Q4W, "Every four weeks", do inglês, a cada quatro semanas. SNOT-22, "Sino-nasal Outcome Test", do inglês, Teste de desfecho sino-nasal. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo. VEF₁ pré-BD, volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador.

de altas ou médias doses de ICS+LABA. O tempo de *follow up* médio foi de 34,4 semanas, com 2 estudos de 52 semanas e os demais abaixo de 24 semanas. A dose de dupilumab variou de 100 até 300mg. O regime de doses de 3 estudos foi de uma dose a cada 2 semanas. O estudo de Wenzel et al. de 2013 avaliou com uma dose semanal, enquanto o estudo de Wenzel et al. de 2016 avaliou tanto com uma dose a cada duas semanas, quanto uma dose a cada quatro semanas. Todos os estudos demonstraram uma redução das exacerbações e aumento da VEF₁, principalmente em pacientes com elevada eosinofilia plasmática. O evento adverso mais comum foi Infecção de Vias Aéreas Superiores (IVAS) viral.

Figura 4 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o dupilumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

<u>Identificação</u>	<u>Droga</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Bacharier et al. (2021)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Busse et al. (2018)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Castro et al. (2018)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Rabe et al. (2018)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Wenzel et al. (2013)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Wenzel et al. (2016)	Dupilumab	1	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco
! Alguma preocupação
- Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios da intervenção planejada

D3 Dados de desfecho perdidos

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024)

5.6 Lebrikizumab

Foram selecionados 3 estudos³⁴⁻³⁶ que avaliaram o uso de lebrikizumab em pacientes com asma, com um total de 596 pacientes, sendo 364 (61%) mulheres (Tabela 3). Todos os estudos foram realizados com pacientes por volta dos 40 anos. Todos os estudos avaliaram o uso em pacientes com asma dependente de altas ou médias doses de ICS+LABA. O tempo de *follow-up* médio foi de 12 semanas. Apenas um estudo comparou o lebrikizumab com placebo e com montelukast³⁶. A dose de lebrikizumab em 2 estudos foi de 125mg com um regime de uma dose a cada quatro semanas. O estudo de Corren et al. foi conduzido utilizando uma dose de 250mg, mas no mesmo regime. O único estudo que avaliou exacerbações não conseguiu demonstrar uma redução efetiva. Apenas um dos estudos conseguiu demonstrar um aumento na VEF₁. Não houve um consenso sobre o evento adverso mais comum,

Tabela 3 – Características dos estudos selecionados que utilizaram Lebrikizumab.

Lebrikizumab									
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Controle	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Austin et al. (2020)	64	29 (45.5%) mulheres	Grupo placebo 43.9 (12.8) anos e grupo lebrikizumab 45.9 (12.5) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	125mg - Q4W	Placebo	12 semanas	Número de eosinófilos na lâmina basal, FeNO, eosinofilia plasmática, periostina plasmática e eventos adversos.	Evento adverso mais comum foi piora da asma (21.2% vs 16.1%) e dor no local da aplicação (6.1% vs 6.2%).
2. Corren et al. (2011)	219	66.0% mulheres	44 (±12 anos)	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	250mg - Q4W	Placebo	12 semanas	Exacerbações, VEF ₁ , FeNO, biomarcadores séricos, ACQ-5, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	Aumento na VEF ₁ na semana 12 [5.5% (0.8 - 10.2), p=0.02]. Tendência mínima de diminuir exacerbações, mas sem significância estatística. Evento averso mais comum no grupo lebrikizumab foi distúrbio musculoesquelético (13.2% vs 5.4%), p = 0.045.
3. Korenblat et al. (2018)	313	190 (60.7%) mulheres	Grupo placebo 44.2 (± 13.3) anos, grupo montelukast 44.7 (± 14.0) anos e grupo lebrikizumab 42.9 (± 13.8) anos	Asma dependente de média ou alta dosagem de ICS + LABA	125mg - Q4W	Placebo e Montelukast	12 semanas	VEF ₁ , FeNO, biomarcadores séricos, AQLQ, eosinofilia plasmática, eventos adversos.	VEF ₁ , FeNO e AQLQ não obtiveram resultados estatisticamente significativos. Eventos adversos comuns foram infecções (25% vs 20%).

ACQ-7, "Asthma Control Questionnaire", do inglês, questionário de controle da asma. AQLQ "Asthma Quality of Life Questionnaire", do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. FeNO, "Fraction exhaled of Nitric Oxide", do inglês, fração exalada de óxido nítrico. ICS "Inhaled Corticosteroids", do inglês, corticoide inalatório. LABA, "Long-Acting Beta-Agonists", do inglês, Beta agosnista de longa duração. Q4W, "Every four weeks", do inglês, a cada quatro semanas. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

sendo apontados piora da asma, dor no local de aplicação e distúrbios musculoesqueléticos.

Figura 5 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o lebrikizumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

<u>Identificação</u>	<u>Droga</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Austin et al. (2020)	Lebrikizumab	1	+	+	+	+	+	+	
Corren et al. (2011)	Lebrikizumab	1	+	+	+	+	+	+	
Korenblat et al. (2018)	Lebrikizumab	1	+	+	+	+	+	+	

 Baixo risco
 Alguma preocupação
 Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios da intervenção planejada
 D3 Dados de desfecho perdidos
 D4 Medida do desfecho
 D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024).

5.7 Mepolizumab

Foram selecionados 11 estudos³⁷⁻⁴⁷ que avaliaram o uso de mepolizumab em pacientes com asma, com um total de 2.863 pacientes, sendo 1.696 (59,2%) mulheres (Tabela 4). Sete estudos tiveram seus pacientes selecionados com cerca de 50 anos de idade. Apenas um estudo avaliou o desempenho desse medicamento em crianças. Um total de 6 estudos avaliaram o uso de mepolizumab em pacientes com asma severa ou dependente de altas ou médias doses de ICS+LABA. Outros 3 estudos avaliaram em pacientes com história de pelo menos 2 exacerbações e com uso de corticoide sistêmico. Por fim, outros 2 estudos avaliaram o uso desse imunobiológico em asma leve. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com placebo. O tempo de *follow-up* médio foi de 34,2 semanas, com 4 estudos com um tempo acima de 50 semanas e 3 estudos com um tempo abaixo de 20 semanas. A dose de mepolizumab variou de 40 a 750mg, com uma heterogeneidade entre os estudos sobre a dose padrão. Assim, 5 estudos utilizaram 750mg, 5 estudos utilizaram 100mg e um estudo utilizou dose padronizada por peso, 2,5mg/kg ou 10mg/kg. O regime de doses predominou em 8 estudos como uma dose a cada quatro semanas. Sete estudos demonstraram redução nas exacerbações. Três estudos demonstraram melhora nos escores para asma. Apenas 3 estudos conseguiram demonstrar um aumento da VEF₁. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite e cefaleia.

Tabela 4 – Características dos estudos selecionados que compararam Mepolizumab com placebo – Continua.

Mepolizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Bel et al. (2014)	135	74 (54,8%) mulheres	Grupo placebo 50 (28–70) anos e grupo mepolizumab 50 (16–74) anos	Asma em uso de corticoide oral por 6 meses e ICS em alta dose	100mg – Q4W	24-32 semanas	Dose de corticoide oral, variação da dose de corticoide oral, taxa de exacerbação anual de Asma, VEF ₁ , ACQ-5, SGRQ, eosinofilia plasmática, eventos adversos	Redução da taxa de exacerbação anual de asma [razão de taxas, 0.68 (0.47 - 0.99), p=0.04]. Diferença entre os grupos do escore ACQ-5 -0.52 (-0.87 - -0.17), p=0.004. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a VEF₁ pré-BD entre os grupos. Evento adverso mais comum foi cefaleia [14 (21%) vs 14 (20%)] e nasofaringite [10 (15%) vs 10 (14%)].
2. Chupp et al. (2017)	556	325 (58,4%) mulheres	Grupo placebo 52.1 (12.9) anos e grupo mepolizumab 49.8 (14.0) anos	Asma com história de 2 exacerbações nos últimos 12 meses tratada com corticoide oral	100mg – Q4W	24 semanas	SGRQ, VEF ₁ , ACQ-5, exacerbações, eventos adversos	Diminuição no escore ACQ-5 -0.4 (-0.6 - -0.2), p<0.0001. Aumento da VEF₁ pré-BD 120ml (47–192), p=0.001. Taxa de exacerbações clinicamente significativas por ano 0.42 (0.31–0.56), p<0.0001. Evento adverso mais comum foi cefaleia [59 (21%) vs 45 (16%)] e nasofaringite [46 (17%) vs 31 (11%)].
3. Flood-Page et al. (2007)	362	202 (55,8%) mulheres	Grupo placebo 36.3 (±10.4) anos, grupos mepolizumab 35.8 (± 40) anos e 36.8 (±10) anos	Asma dependente de dosagem máxima de ICS	250 ou 750mg – Q4W	20 semanas	Medida de pico expiratório forçado domiciliar, VEF ₁ , AQLQ, exacerbações, eosinofilia plasmática, análise de escarro e eventos adversos.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 20 para a VEF₁-préBD, AQLQ e exacerbações. Os eventos adversos mais comuns em pelo menos 5% dos pacientes, foram: IVAS, asma, cefaleia, rinite, bronquite, sinusite, infecção viral, lesão, dor lombar, náusea e faringite.
4. Flood-Page et al. (2003)	24	17 (70,8%) mulheres	Grupo mepolizumab 31 (20–53) anos e grupo placebo 30 (20–52) anos	Asma leve em uso apenas de SABA	750mg – 2ª dose após 4 semanas e a partir da 3ª dose a cada 8 semanas	20 semanas	Imunohistoquímica de mucosa brônquica, VEF ₁ , eosinofilia plasmática e medida de pico expiratório forçado domiciliar.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na semana 20 para a VEF₁-préBD.

Tabela 4 – Características dos estudos selecionados que compararam Mepolizumab com placebo – Continuação.

Mepolizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
5. Haldar et al. (2009)	61	29 (47,5%) mulheres	Grupo mepolizumab 48 (21–63) anos e grupo placebo 50 (24–72) anos	Asma refratária segundo os critérios da ATS	750mg – Q1W	50 semanas	Exacerbações, VEF ₁ , FeNO, biomarcadores séricos, AQLQ, JACQ, eosinofilia plasmática, biopsia brônquica, Tomografia Computadorizada, eventos adversos.	Risco relativo de exacerbações severas 0.57 (0.32 - 0.92), p=0.02. Não houve diferença significativa entre os grupos para a VEF ₁ -pré-BD. Aumento do escore AQLQ 0.35 (0.08 - 0.63) p=0.02. Efeito adverso mais comum foi erupção cutânea [2 (7%) vs 4 (12%)].
6. Jackson et al. (2022)	290	126 (43%) mulheres	10.0 anos (9.0–13.0)	Asma com história de 2 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses tratada com corticoide oral	40 ou 100mg – Q4W	52 semanas	Uso de corticoide oral sistêmico, VEF ₁ , CASI escore, exacerbação, FeNO eosinofilia plasmática e eventos adversos	Não houve diferença para a primeira exacerbação entre os grupos, assim como para a VEF ₁ . O evento adverso mais comum foi reação no local de aplicação [19 (13%) vs 7 (5%)].
7. Leckie et al. (2000)	24	24 (100%) homens	Grupo placebo 25.6 (±4.1) anos e grupos mepolizumab 30.0 (±8) anos 28.0 (±4.3) anos	Asma leve segundo os critérios da ATS	2.5mg/kg – 10mg/kg – dose única	16 semanas	VEF ₁ , prova histamínica, eosinofilia plasmática, análise do escarro e evento adverso.	Não houve diferença da VEF ₁ entre os grupos. Não houve evento adverso clinicamente relevante durante o estudo.
8. Moore et al. (2022)	295	173 (59%) mulheres	56.1(±11.46) anos	Paciente com asma eosinofílica severa que completaram os estudos COSMEX ou COLUMBA	100mg – Q4W	52 semanas	Exacerbação, ACQ-5, SGRQ, VEF ₁ pré-BD eosinofilia plasmática e eventos adversos	Grupo placebo teve mais risco da primeira exacerbação (HR) 1.61 (1.17–2.22), p=0.004. Não houve diferença estatisticamente significativa para o escore ACQ-5 ou VEF ₁ entre os grupos. Evento adverso mais comum no grupo em uso de mepolizumab foi reação no local de aplicação (3% vs <1%).

Tabela 4 – Características dos estudos selecionados que compararam Mepolizumab com placebo – Continuação.

Mepolizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
9. Nair et al. (2009)	20	8 (40%) mulheres	Grupo mepolizumab 56.4 (± 10.9) anos e grupo placebo 58.2 (± 7.1) anos	Paciente em uso de corticoide sistêmico e dose máxima de ICS	750mg – Q4W	26 semanas	Redução da dose do corticoide oral, exacerbação, JACQ, VEF ₁ pós-BD, eosinofilia plasmática,	Tempo médio até a primeira exacerbação no grupo placebo foi de 12 semanas, enquanto no grupo mepolizumab foi de 20 semanas, $p = 0.003$. Aumento da VEF ₁ na semana 12, com o grupo mepolizumab com 2.4L (± 1.1) vs o placebo 2.3L (± 0.4), $p < 0.05$. Não foram observados efeitos adversos severos relacionados ao medicamento.
10. Ortega et al. (2014)	576	329 (57,1%) mulheres	Grupo placebo 49 (12–76) anos e grupos mepolizumab 50 (13–82) anos e 51 (12–81) anos	Asma com história de 2 ou mais exacerbações nos últimos 12 meses tratada com corticoide oral	75mg ou 100mg – Q4W – Intravenosa ou Subcutânea	32 semanas	Exacerbação, ACQ-5, SGRQ, VEF ₁ , eosinofilia plasmática e eventos adversos	Taxa média de exacerbações clinicamente significativas foi 47% (29 - 61) menor no grupo do mepolizumab intravenoso e 53% (37 - 65) menor no grupo do mepolizumab subcutâneo, $p < 0.001$. Aumento da VEF ₁ pré-BD em pacientes do grupo mepolizumab intravenoso 100ml (13 -187) e mepolizumab subcutâneo 98ml (11 -184), $p < 0.05$. Evento adverso mais comum foi a nasofaringite, 24% no grupo placebo e no grupo mepolizumab intravenoso, além de 17% no grupo mepolizumab subcutâneo.
11. Pavord et al. (2012)	520	387 (74,4%) mulheres	Grupos randomizados 46.4 (± 11.3), 50.2 (± 10.8), 49.4 (± 11.6) e 48.6 (± 11.1) anos	Asma refratária segundo os critérios da ATS	75, 250 e 750mg – Q4W	52 semanas	Exacerbações, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ, FeNO, análise do escarro e eventos adversos	Incidência cumulativa para a primeira exacerbação [75mg – HR 0.45 (0.33 – 0.61), $p < 0.0001$]; [250mg – HR 0.60 (0.45 – 0.80), $p = 0.0005$]; [750mg – HR 0.46 (0.34 – 0.63), $p < 0.0001$]. Não foi observada diferença entre os grupos para VEF ₁ -pré-BD, ACQ-6 e AQLQ. Eventos adversos mais comuns foram cefaleia e nasofaringite.

ACQ-7-IA, “Asthma Control Questionnaire”, do inglês questionário de controle da asma. AQLQ, “Asthma Quality of Life Questionnaire”, do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. ATS, “American Thoracic Society”, do inglês, Sociedade torácica americana. CASI, “Composite Asthma Severity Index”, do inglês, índice de severidade composto de asma. FeNO, “Fraction exhaled of Nitric Oxide”, do inglês, fração exalada de óxido nítrico. HR, “Hazard Ratio”, do inglês, taxa de risco. ICS “Inhaled Corticosteroids”, do inglês, corticoide inalatório. IVAS, infecção de via aérea superior. JACQ, “Juniper Asthma Control Questionnaire”, do inglês, questionário de controle da asma de Juniper. Q4W, “Every four weeks”, do inglês, a cada quatro semanas. SABA, “Short-Acting Beta-Agonists”, do inglês, Beta agônista de curta duração. SGRQ, “St. George Respiratory Questionnaire”, do inglês, Questionário Respiratório de St George. VEF₁ pré-BD, volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Figura 6 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o mepolizumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

Identificação	Droga	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Bel et al. (2014)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Chupp et al. (2017)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	!
Flood-Page et al. (2007)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Flood-Page et al. (2003)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Halder et al. (2009)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Jackson et al. (2022)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Leckie et al. (2000)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Moore et al. (2022)	Mepolizumab	1	-	-	+	+	+	-	-
Nair et al. (2009)	Mepolizumab	1	+	!	+	+	+	!	!
Ortega et al. (2014)	Mepolizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Pavord et al. (2012)	Mepolizumab	1	+	+	!	+	+	!	!

+ Baixo risco |

! Alguma preocupação |

- Alto risco |

D1 Processo de randomização |

D2 Desvios da intervenção planejada |

D3 Dados de desfecho perdidos |

D4 Medida do desfecho |

D5 Seleção de resultados reportados |

Fonte: Autoria Própria (2024).

5.8 Omalizumab

Foram selecionados 22 estudos⁴⁸⁻⁶⁹ que avaliaram o uso de omalizumab em pacientes com asma, com um total de 8.112 pacientes, sendo 4.371 (53,9%) mulheres (Tabela 5). Treze estudos tiveram uma idade média por volta dos 40 anos. Três estudos avaliaram o uso desse imunobiológico em crianças. Um total de 18 estudos avaliaram o uso desse agente biológico em pacientes com asma moderada a severa ou dependente de altas ou médias doses de ICS+LABA. Outros 2 estudos avaliaram o uso em qualquer tipo de asma. Além desses, outros 2 estudos avaliaram em pacientes asmáticos controlados com ICS. O tempo de *follow up* médio foi de 30, semanas, com 5 estudos com um tempo acima de 48 semanas e 6 estudos com um tempo abaixo de 20 semanas. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com o placebo. A dose de omalizumab em 21 estudos visou manter uma concentração sérica de medicamento com no mínimo 0.008mL/kg e no máximo 0.016mL/kg. Para atingir essa concentração, pode-se administrar 150 ou 300mg a cada quatro semanas ou 225, 300 ou 350mg a cada duas semanas. O estudo mais antigo utilizou uma dose diferente, 5.8 µg/kg/ng de IgE/mL ou 2.5 µg/kg/ng de IgE/mL, a cada duas semanas. Onze estudos conseguiram demonstrar uma redução de exacerbações. Sete de doze estudos demonstraram aumento da VEF₁. Os eventos adversos mais comuns variaram entre IVAS, nasofaringite, reação no local de aplicação e asma ou piora da asma.

Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam Omalizumab com placebo – Continua.

Omalizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Bardelas et al. (2012)	271	180 (66,4%) mulheres	Grupo omalizumab 41.9 (±14.6) anos e grupo placebo 40.7 (±14.9) anos	Asma com dose média de ICS + (LABA ou LTRA ou teofilina ou zileuton)	150 ou 300mg – Q4W ou 225, 300 ou 375mg – Q2W	24 semanas	Escore ACT, escala GETE, WPAI-A, VEF ₁ e eventos adversos	O aumento da VEF ₁ foi pequeno e não foi clinicamente significativo. Eventos adversos mais comuns foram piora da asma [20 (14,7%) vs 27 (20%)] e IVAS [15 (11%) vs 18 (13,3%)].
2. Buhl et al. (2002)	546	248 (45,4%) mulheres	Grupo omalizumab 40 (12–76) anos e grupo placebo 39 (12–72) anos	Asma moderada e severa	0.016ml/kg total por 4 semanas – Q2W ou Q4W	52 semanas	AQLQ	Omalizumab apresentou uma melhora no escore AQLQ em comparação ao placebo.
3. Busse et al. (2011)	419	175 (41,8%) mulheres	Grupo placebo 10.8 (±3.4) anos e grupo omalizumab 10.9 (±3.6) anos	Asma sem controle	75 ou 300mg mantendo uma concentração de 0.016ml/kg sérica – Q2W ou Q4W	60 semanas	Exacerbações, dias com sintomas, necessidade de corticoide oral, hospitalização, escore C-ACT ou ACT, VEF ₁ e eventos adversos	Redução de 18.5% nas exacerbações quando comparado com o placebo, p<0.001. VEF ₁ não teve resultados estatisticamente significativos. A maior parte dos eventos adversos foram de ordem respiratória, relacionados a piora da asma.
4. Busse et al. (2001)	525	310 (59%) mulheres	41 (%)12-17 anos 470 (%)18-64 anos 14 (%) ≥65 anos	Asma com sintomas apesar do uso de ICS	150 ou 300mg – Q4W ou 225, 300 ou 375mg – Q2W	28 semanas	Exacerbações, VEF ₁ , IgE sérico e eventos adversos	Durante a fase em uso de corticosteroides e na fase em redução de corticosteroides omalizumab apresentou uma menor apresentação de 1 ou mais exacerbações (14.6% vs 23.3%, p = 0.009) e (21.3% vs 32.3%, p = 0.004), respectivamente. Aumento da VEF ₁ prevista quando comparado com placebo (4,33% vs 1,4%, p <0.05). Evento adverso mais comum foi IVAS [84 (31.3%) vs 76 (29.6%)], seguido de infecção viral [71 (26.5%) vs 80 (31.1 %)].

Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam Omalizumab com placebo – Continuação.

Omalizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
5. Chanez et al. (2010)	31	19 (61,3%) mulheres	47.4 (±14.37) anos	Asma severa e persistente	150 ou 300mg – Q4W ou 225, 300 ou 375mg – Q2W	16 semanas	Expressão de FcεRI, pico expiratório forçado, número de dias com asma, hospitalização e eventos adversos	O evento adverso mais comum foi cefaleia [3 (15%) vs 1 (9.1%)] e rinite [3 (%) vs 1 (9.1%)].
6. Corren et al. (2011)	69	43 (62%) mulheres	36.5 (±11.5) anos	Asma moderada	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	16 semanas	VEF ₁ , VEF ₁ após prova de alérgeno de gato	O evento adverso mais frequente (em mais de >10% dos pacientes) foi hipersensibilidade, IVAS, cefaleia, asma e chiado no peito.
7. Finn et al. (2003)	525	310 (59%) mulheres	41 (%)12-17 anos, 470 (%)18-64 anos, 14 (%) ≥65 anos	Asma com sintomas apesar do uso de ICS	150 ou 300mg – Q4W ou 225, 300 ou 375mg – Q2W	28 semanas	AQLQ	Aumento do escore AQLQ foi observado em pacientes do grupo omalizumab do que do grupo placebo.
8. Garcia et al. (2013)	41	26 (63,4%) mulheres	Grupo placebo 54.6 (±12.8) anos e grupo omalizumab 55.0 (±9.7) anos	Asma severa e persistente em uso de altas doses de ICS	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	16 semanas	Expressão de FcεRI, exacerbações, VEF ₁ , FeNO, ACQ e eventos adversos	Aumento do valor absoluto da VEF ₁ em comparação com placebo 250mL, p=0.032 FeNO, ACQ e exacerbações não demonstraram resultados estatisticamente significativos. Nenhum dos eventos adversos relatados no estudo tiveram relação com o uso do medicamento.
9. Hanania et al. (2011)	850	557 (65,5%) mulheres	39 (%) 12 – 17 anos, 755 (%) 18 -64 anos e 54 (%) ≥65 anos	Asma severa e em uso de altas doses de ICS	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	48 semanas	Exacerbação, AQLQ, FeNO e eventos adversos	Razão da taxa de incidência de exacerbações 0.75 (0.61 -0.92), p=0.006. Incidência cumulativa da primeira exacerbação [HR, 0.74 (0.60 – 0.93), p = 0.008]. Diferença entre grupos do escore AQLQ (67.8% vs 61.0%, p= 0.042). Eventos adverso de interesse especial foram, dentre eles anafilaxia, câncer, urticária, hipersensibilidade, trombocitopenia, reação no local de aplicação e distúrbios de coagulação.

Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam Omalizumab com placebo – Continuação.

Omalizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
10. Holgate et al. (2004)	246	146 (59,3%) mulheres	Grupo placebo 40.5 (12–71) anos e grupo omalizumab 41.1 (12–75) anos	Asma severa	150 ou 300mg – Q4W ou 225, 300 ou 375mg – Q2W	32 semanas	Redução de corticoide inalatório, exacerbação, AQLQ, pico expiratório forçado, uso de medicação de resgate e eventos adversos	A diferença no número de exacerbações entre os grupos não foi estatisticamente significativa. A medição do VEF ₁ foi pós prova broncodilatadora e demonstrou um aumento que foi estatisticamente significativo. Reação no local de aplicação foi o evento adverso mais comum (20.4% vs 10.3%).
11. Humbert et al. (2005)	419	279 (66,6%) mulheres	Grupo omalizumab 43.4 (±13.29) anos e grupo placebo 43.3 (±13.49) anos	Asma severa persistente com altas doses de ICS+LABA	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	28 semanas	Exacerbação, hospitalização, AQLQ, pico expiratório forçado, VEF ₁	Incidência de exacerbação diminuiu [Razão de taxa, 0.738 (0.552 – 0.998), p=0.042]. O NNT por 1 ano para evitar uma exacerbação clinicamente significativa foi de 2.2. Resultado semelhante para exacerbações severas. VEF ₁ teve um aumento de 2.8% do previsto quando comparado, p=0.043. Os eventos adversos mais comuns foram IVAI [27 (11%) vs 24 (10.1%)] e nasofaringites [24 (9.8%) vs 22 (9.3%)].
12. Lanier et al. (2009)	627	203 (32.3%) mulheres	8.6 (±1.7) anos	Asma moderada a severa com médias doses de ICS	75 a 375mg – Q2W ou Q4W	52 semanas	Exacerbações, dose de corticoide inalatório, PAQLQ, VEF ₁ e eventos adversos	Redução da taxa de exacerbação [RR, 0.57 (0.45 – 0.73), p<0.001]. O evento adverso mais comum foi nasofaringite [117 (27.8%) vs 56 (27.1%)].
13. Lanier et al. (2003)	525	269 (51,2%) mulheres	Grupo omalizumab 39.6 (12–73) anos e grupo placebo 38.6 (12–74) anos	Asma severa após altas doses de ICS	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	24 semanas	Exacerbação, VEF ₁ , uso de ICS e eventos adversos	Número de exacerbações foi menor no grupo omalizumab [0.60 vs 0.83, p = 0.023]. VEF ₁ não teve resultados estatisticamente significativos na semana 52. O evento adverso mais comum foi IVAS [41.1% vs 38.5%].

Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam Omalizumab com placebo – Continuação.

Omalizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
14. Ledford et al. (2016)	176	123 (69,9%) mulheres	51.5 (±12.5) anos	Asma moderada a severa persistente	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	52 semanas	Exacerbação, dose de corticoide oral, ACT, ACQ, VEF ₁ , FeNO, IgE sérico, expressão de FcεRI e eventos adversos	A razão de chance do número de exacerbações severas foi de [OR, 0.44 (0.23 – 0.82]. Não teve diferença estatisticamente significativa da VEF ₁ entre os grupos. O evento adverso mais comum foi asma [66.6% vs 71.8%].
15. Lemanske et al. (2002)	334	103 (30,8%) mulheres	Grupo omalizumab 9.4 (5–12) anos e grupo placebo 9.5 (6–12) anos	Asma bem controlada com ICS	0.008 ml/kg – Q2W ou 0.016ml/kg – Q4W	28 semanas	PAQLQ	O escore geral teve um aumento clinicamente relevante (>0.5 pontos) a mais que o placebo.
16. Li et al. (2016)	609	328 (53.8%) mulheres	46.5 (±11.9) anos	Asma moderada a severa persistente com doses médias a altas de ICS	0.016ml/kg – Q4W	24 semanas	Pico expiratório forçado, VEF ₁ previsto, sintomas, exacerbações, ACQ, AQLQ, GETE e eventos adversos	VEF ₁ previsto teve um aumento de 4.12% quando comparado com o placebo, p=0.001. ACQ teve uma redução de pelo quando comparado com placebo (-0.17 pontos, p=0.002). Incidência de exacerbações não teve significância estatística. O evento adverso mais comum foi IVAS [40 (12.9%) vs 39 (13%)].
17. Massanari et al. (2010)	275	187 (68%) mulheres	38.2 (±9.93) anos	Asma moderada persistente segundo o GINA	0.016ml/kg dose mínima – Q2W ou Q4W	26 semanas	Reação adversa severa à imunoterapia e eventos adversos	O evento adverso mais comum foi reação no local de aplicação [48 (17.5%)].
18. Milgrom et al. (1999)	317	184 (58%) mulheres	30 (11 - 50) anos	Asma moderada a severa	5.8 µg/kg/ng de IgE/mL ou 2.5 µg/kg/ng de IgE/mL – Q2W	20 semanas	Sintomas, exacerbações, VEF ₁ , AQLQ, PAQLQ, medicação de resgate, dose de corticosteroides oral	Pacientes em omalizumab tiveram uma redução de mais de 50% nos escores quando comparados com o placebo [51 (50%, em dose alta e 34 (34%) no placebo, p <0.05]. VEF ₁ não teve diferença estatisticamente significativa. Pacientes em omalizumab tiveram menos exacerbações [32 (30%) em dose alta, 30 (28%) em dose baixa e 47 (45%) em placebo, p <0.05]. Os eventos adversos ocorreram de forma similar entre os grupos, com 17 casos totais de urticária leve.

Tabela 5 – Características dos estudos selecionados que compararam Omalizumab com placebo – Continuação.

Omalizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
19. Ohta et al. (2009)	327	171 (52,3%) mulheres	Grupo omalizumab 48.8 (±14.88) anos e grupo placebo 49.2 (±14.42) anos	Asma moderada a severa segundo GINA	0.016ml/kg dose mínima – Q2W ou Q4W	16 semanas	Pico expiratório forçado, VEF ₁ , IgE sérico, uso de corticoide oral, exacerbação,	Aumento da VEF ₁ em comparação com o placebo (+39 mL vs -24mL, p=0.0321). Razão de chance de exacerbações (0.32 a favor do omalizumab, p=0.0192). Evento adverso mais comum foi nasofaringite [73 (48.3%) vs 70 (42.7%)].
20. Silkoff et al. (2004)	29	9 (31%) mulheres	Grupo omalizumab 8.8 (±1.8) anos e grupo placebo 10.8 (±0.8) anos	Asma bem controlada com ICS	0.016ml/kg dose mínima – Q4W	16 semanas	FeNO e redução da dose de ICS	Houve uma redução do FeNO em comparação com o placebo durante a fase cegada (0.88 ±0.69 vs 1.65 ±1.06 [P =0.031]).
21. Solèr et al. (2001)	546	278 (50,9%) mulheres	Grupo omalizumab 40.0 (12–76) anos e grupo placebo 39.0 (12–72) anos	Asma segundo os critérios da ATS	0.016ml/kg dose mínima – Q4W	28 semanas	Exacerbações, pico expiratório forçado, medicação de resgate, dose de corticoide, VEF ₁ , IgE sérico e eventos adversos	Diminuição da exacerbação de asma por paciente quando comparado com placebo [corticosteroide estável, 0.28 (0.15 – 0.41) vs 0.66 (0.49 -0.83)]; [redução do corticoide, 0.36 (0.24-0.48) vs 0.75(0.58-0.92)], p<0.001. Não tiveram mortes no estudo e 3,3% dos pacientes usando omalizumab e 1.1% dos pacientes usando placebo tiveram eventos adversos graves.
22. Vignola et al. (2004)	405	223 (55%) mulheres	Grupo omalizumab 38.3 (±14.73) anos e grupo placebo 38.5 (±14.72) anos	Asma alérgica por pelo menos 1 ano	0.016ml/kg dose mínima – Q4W ou Q2W	28 semanas	Exacerbações, AQLQ, RQLQ, VEF ₁ e eventos adversos	A incidência de exacerbações foi menor no grupo omalizumab [43 (20.6%) vs 59 (30,1%), p=0.02]. VEF ₁ teve um aumento de 84mL quando comparado com placebo, p = 0.016. O evento adverso mais comum foi nasofaringite [63 (30,1%) vs 54 (27.6%)].

ACQ, “Asthma Control Questionnaire”, do inglês questionário de controle da asma. ACT, “Asthma Control Test”, do inglês, Teste de Controle da Asma. AQLQ, “Asthma Quality of Life Questionnaire”, do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. ATS, “American Thoracic Society”, do inglês, Sociedade torácica americana. FeNO, “Fraction exhaled of Nitric Oxide”, do inglês, fração exalada de óxido nítrico. GETE, “Global Evaluation of Treatment Effectiveness”, do inglês, Avaliação Global da eficácia terapêutica. HR, “Hazard Ratio”, do inglês, Taxa de risco. ICS “Inhaled Corticosteroids”, do inglês, corticoide inalatório. IVAS, infecção de via aérea superior. LABA, “Long-Acting Beta-Agonists”, do inglês, Beta agosnista de longa duração. LTRA, “Leukotriene Antagonist”, do inglês, Antagonista de Leucotrienos. NNT, número necessário para tratar. OR, “Odds Ratio”, do inglês, razão de chances. PAQLQ, “Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire”, do inglês, Questionário pediátrico de qualidade de vida da asma. Q2W, “Every two weeks”, do inglês, a cada duas semanas. Q4W, “Every four weeks”, do inglês, a cada quatro semanas. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo. WPAI-A, “Work Productivity and Activity Impairment questionnaire, for asthma”, do inglês, Questionário de produtividade no trabalho e incapacidade laboral para asma.

Figura 7 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o omalizumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

Identificação	Droga	Peso	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Bardelas et al. (2012)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Buhl et al. (2002)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Busse et al. (2011)	Omalizumab	1	+	!	+	+	+	!	!
Busse et al. (2001)	Omalizumab	1	+	+	-	+	+	-	-
Chanez et al. (2010)	Omalizumab	1	+	+	!	+	+	!	!
Corren et al. (2011)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Finn et al. (2003)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Garcia et al. (2013)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Hanania et al. (2011)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Holgate et al. (2004)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Humbert et al. (2005)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Lanier et al. (2009)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Lanier et al. (2003)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Ledford et al. (2016)	Omalizumab	1	-	+	+	+	+	-	-
Lemanske et al. (2002)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Li et al. (2016)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Massanari et al. (2010)	Omalizumab	1	+	+	-	+	+	-	-
Milgroom et al. (1999)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Otha et al. (2009)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Silkoff et al. (2004)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+
Solèr et al. (2001)	Omalizumab	1	+	+	-	+	+	-	-
Vignola et al. (2004)	Omalizumab	1	+	+	+	+	+	+	+

+

 Baixo risco

!

 Alguma preocupação

-

 Alto risco

D1

 Processo de randomização

D2

 Desvios da intervenção planejada

D3

 Dados de desfecho perdidos

D4

 Medida do desfecho

D5

 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024).

5.9 Reslizumab

Foram selecionados 4 estudos⁷⁰⁻⁷³ que avaliaram o uso de reslizumab em pacientes com asma, com um total de 915 pacientes, sendo 519 (56,7%) mulheres (Tabela 6). Três estudos avaliaram o medicamento em uma população com cerca de 40 a 50 anos. Um total de 2 estudos avaliaram o uso desse imunobiológico em pacientes com asma sem controle e dependente de altas ou médias doses de ICS. O estudo de Bernstein et al. avaliou o uso em pacientes com duas ou mais exacerbações que precisaram de corticoide sistêmico nos últimos 12 meses. O estudo de Castro et al. conduziu o estudo com pacientes com teste de reatividade brônquica positivo. O tempo de *follow up* médio foi de 24 semanas, com 1 estudo com 52 semanas e os demais 3 estudos com um tempo abaixo de 20 semanas. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com o placebo. A dose de reslizumab de 3 estudos era

Tabela 6 – Características dos estudos selecionados que compararam Reslizumab com placebo.

Reslizumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Bernstein et al. (2020)	468	272 (58,1%) mulheres	Grupos randomizados 44.8 (±17.7), 46.9 (±17.6), 53.1 (±12.0) e 55.5 (±12.7) anos	Asma com 2 ou mais exacerbações que exigem uso de corticoide oral nos últimos 12 meses	110mg – Q4W	52 semanas	Exacerbações, uso de corticosteroides, VEF ₁ , ACQ-6, AQLQ+12, eosinofilia plasmática e eventos adversos	A redução de risco de exacerbações, VEF ₁ pré-BD, ACQ-6 e AQLQ+12 não tiveram uma diferença estatisticamente significativa. O evento adverso mais comum ao longo dos 2 estudos foi asma.
2. Bjermer et al. (2016)	315	174 (55,2%) mulheres	15 (%) entre 12 – 17 anos e 300 (%) ≥18 anos	Asma com controle inadequado em médias doses de ICS+LABA	0.3mg/kg ou 3.0mg/kg – Q4W	16 semanas	VEF ₁ , ACQ, AQLQ, medicação de resgate, eosinofilia plasmática e eventos adversos	Aumento da VEF ₁ quando comparada com o placebo [0.3mg/kg, diferença de 115mL (16 – 215)] [3.0mg/kg 160mL (60 – 259)], p<0.05. Diminuição do escore ACQ quando comparado com placebo [0.3mg/kg, diferença de -0.238 (-0.456 - -0.019)] [3.0mg/kg - 0.359 (-0.577- -0.140)], p<0.05. Evento adverso mais comum foi piora da asma [19% no grupo placebo, 6% no grupo 0.3mg/kg e 16% no grupo 3.0mg/kg].
3. Castro et al. (2011)	106	63 (59,4%) mulheres	Grupo reslizumab 44.9 (±13.94) anos e grupo placebo 45.8 (±11.74) anos	Asma confirmada por hiperreatividade das vias aéreas	3.0mg/kg – Q4W	15 semanas	ACQ, eosinofilia plasmática, análise de escarro, VEF ₁ , exacerbação, hospitalização, uso de corticoide oral, tomografia e eventos adversos	O escore ACQ não obteve diferença estatisticamente significativa. VEF ₁ teve um aumento de 240mL (88 – 392) quando comparado com o placebo, p=0.0023. O efeito adverso mais comum foi nasofaringite [11 (21%) vs 5 (9%)].
4. Kips et al. (2003)	26	10 (38,5%) mulheres	Grupo placebo 39.2 (±4.2) anos e grupos reslizumab 37.3 (±3.9) anos e 45.9 (±4.4) anos	Asma sem controle e em uso de altas doses de ICS	0.3mg/kg ou 1.0mg/kg – Q4W	90 dias	VEF ₁ , eosinofilia plasmática, análise do escarro e eventos adversos	Não houve diferença estatisticamente significativa da VEF ₁ . Os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento foram cefaleia (n=6) e fadiga (n=6).

ACQ, “Asthma Control Questionnaire”, do inglês questionário de controle da asma. AQLQ, “Asthma Quality of Life Questionnaire”, do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. ICS “Inhaled Corticosteroids”, do inglês, corticoide inalatório. LABA, “Long-Acting Beta-Agonists”, do inglês, Beta agonista de longa duração. Q4W, “Every four weeks”, do inglês, a cada quatro semanas. VEF₁ pré-BD, volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

baseada no peso, variando de 0.3 até 3.0 mg/kg no conjunto. Apenas um estudo avaliou com uma dose de 110mg. O regime de doses de todos os estudos foi de uma dose a cada quatro semanas. Não foi observada diminuições das exacerbações. Dois estudos demonstraram aumento da VEF₁, enquanto outros dois não conseguiram resultados estatisticamente significativos. Os eventos adversos mais comuns foram asma ou piora da asma, cefaleia, fadiga e nasofaringite.

Figura 8 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o reslizumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

<u>Identificação</u>	<u>Droga</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>
Bernstein et al. (2020)	Reslizumab	1	+	+	+	+	+	+
Bjermer et al. (2016)	Reslizumab	1	+	+	+	+	+	+
Castro et al. (2011)	Reslizumab	1	+	+	+	+	+	+
Kips et al. (2003)	Reslizumab	1	+	+	+	+	+	+

 Baixo risco
 Alguma preocupação
 Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios da intervenção planejada
 D3 Dados de desfecho perdidos
 D4 Medida do desfecho
 D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024)

5.10 Tezepelumab

Foram selecionados 4 estudos⁷⁴⁻⁷⁷ que avaliaram o uso de tezepelumab em pacientes com asma, com um total de 2735 pacientes, sendo 1.738 (63,5%) mulheres (Tabela 7). Três estudos tiveram pacientes com cerca de 50 anos de idade. Um total de três estudos avaliaram o uso de tezepelumab em pacientes com asma dependente de altas doses de ICS. O estudo de Gauvreau et al. avaliou o uso em pacientes com asma atópica estável e leve. O tempo de *follow up* médio foi de 42 semanas, com três estudos de 52 semanas. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com o placebo. A dose de tezepelumab variou entre 70 e 700mg, com três estudos utilizando pelo menos 210mg. Todos os estudos utilizaram pelo menos o regime de uma dose a cada quatro semanas. Dois estudos conseguiram demonstrar redução nas exacerbações. Três estudos conseguiram demonstrar aumento na VEF₁. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, piora da asma e IVAS.

Tabela 7 – Características dos estudos selecionados que compararam Tezepelumab com placebo.

Tezepelumab								
Estudo	n	Gênero	Idade Média	Diagnóstico	Dose	Follow Up	Desfechos	Resultados
1. Corren et al. (2017)	436	279 (63,3%) mulheres	51.1 (±12.4) anos	Asma sem controle apesar de dose máxima de ICS+LABA	70mg – Q4W ou 210mg - Q4W ou 280mg – Q2W	52 semanas	Taxa anual de exacerbação de asma, VEF ₁ pré-BD, ACQ-6, AQLQ e eventos adversos	Taxas de exacerbação foram menores no grupo tezepelumab [70mg, RRR 61% (39 - 75)]; [210mg, RRR 71% (53 – 82)]; [280mg, RRR 66% (47 -79)]; p<0.001. Aumento da VEF ₁ pré-BD (% do valor previsto) [70mg, 8.11 (2.39 - 13.82)]; [210mg, 8.26 (2.50 - 14.03)]; [280mg, 10.36 (4.60 - 16.13)] p<0.006. Os eventos adversos mais comuns foram asma 100 (22,9%) e nasofaringite 55 (12,6%).
2. Gauvreau et al. (2014)	31	21 (67,7%) mulheres	Grupo placebo 31.5 (±2.9) anos e grupo tezepelumab 30.8 (±2.7) anos	Asma atópica estável leve	700mg – Q4W	12 semanas	VEF ₁ , eosinofilia plasmática, análise do escarro, FeNO, IgE sérico	A porcentagem máxima de diminuição na VEF ₁ durante a resposta tardia foi 45.9% que o grupo placebo (diminuição de 11.7% vs. 21.6%), p=0.02. Não foram registrados eventos adversos severos e nem mortes.
3. Menzies-Gow et al. (2023)	1209	766 (63,3%) mulheres	Grupos randomizados 49.9 (±16.3), 49.0 (±15.9), 53.5 (±12.1) e 53.4 (±11.9) anos	Asma sem controle em uso de média ou alta dose de ICS	210mg - Q4W	52 semanas	Eventos adversos, taxa anual de exacerbações, VEF ₁ pré-BD, ACQ-6, SGRQ, FeNO, IgE sérico, hospitalização uso de corticoide sistêmico	Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, IVAS, cefaleia e asma.
4. Menzies-Gow et al. (2021)	1059	672 (63,4%) mulheres	49.5 (±16.1) anos	Asma sem controle em uso de média ou alta dose de ICS	210mg - Q4W	52 semanas	Taxa anual de exacerbação de asma, VEF ₁ pré-BD, ACQ-6, AQLQ(S)+12 e eventos adversos	A taxa de exacerbação anual de asma foi menor no grupo tezepelumab [Razão de Taxa, 0.44 (0.37-0.53), p<0.001] Aumento da VEF ₁ pré-BD em comparação com placebo [diferença de 130mL (80-180), p<0.001]. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, IVAS, cefaleia e asma.

ACQ, “Asthma Control Questionnaire”, do inglês questionário de controle da asma. AQLQ, “Asthma Quality of Life Questionnaire”, do inglês, Questionário de qualidade de vida da asma. FeNO, “Fraction exhaled of Nitric Oxide”, do inglês, fração exalada de óxido nítrico. ICS “Inhaled Corticosteroids”, do inglês, corticoide inalatório. IVAS, infecção de via aérea superior. LABA, “Long-Acting Beta-Agonists”, do inglês, Beta agonista de longa duração. Q2W, “Every two weeks”, do inglês, a cada duas semanas. Q4W, “Every four weeks”, do inglês, a cada quatro semanas. SGRQ, “St. George Respiratory Questionnaire”, do inglês, Questionário Respiratório de St George. VEF₁ pré-BD, volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador. VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Figura 9 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o tezepelumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

<u>Identificação</u>	<u>Droga</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Corren et al. (2017)	Tezepelumab	1	+	+	+	+	+	+	
Gauvreau et al. (2014)	Tezepelumab	1	+	+	!	+	+	!	
Menzies-Gow et al. (2023)	Tezepelumab	1	+	+	+	+	+	+	
Menzies-Gow et al. (2021)	Tezepelumab	1	+	+	+	+	+	+	

+ Baixo risco

! Alguma preocupação

- Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios da intervenção planejada

D3 Dados de desfecho perdidos

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria Própria (2024).

5.11 Tralokinumab

Foram selecionados 3 estudos⁷⁸⁻⁸⁰ que avaliaram o uso de tralokinumab em pacientes com asma, com um total de 671 pacientes, sendo 427 (63,6%) mulheres (Tabela 8). Todos os estudos tiveram pacientes com cerca de 50 anos. Um total de 2 estudos avaliaram o uso desse imunobiológico em pacientes com asma dependente de médias ou altas doses de ICS. O estudo de Russell et al. avaliou o uso em pacientes em uso de ICS apenas. O tempo de *follow up* médio foi de 38,6 semanas, com 2 estudos com um tempo acima de 50 semanas. Todos os estudos foram conduzidos comparando-se com o placebo. A dose de tralokinumab de 300mg, com todos os estudos avaliando pelo menos um regime de uma dose a cada duas semanas. Dois estudos não conseguiram demonstrar redução das exacerbações. Nenhum estudo conseguiu demonstrar aumento estatisticamente significativo da VEF₁. O evento adverso mais comum foi IVAS.

Figura 10 – Avaliação de risco de viés dos estudos que utilizaram o tralokinumab usando a Cochrane Risk of Bias Tool 2.

<u>Identificação</u>	<u>Droga</u>	<u>Peso</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Geral</u>	
Brightling et al. (2015)	Tralokinumab	1	+	+	!	+	+	!	
Busse et al. (2019)	Tralokinumab	1	+	+	!	+	+	!	
Russel et al. (2018)	Tralokinumab	1	+	+	+	+	+	+	

+ Baixo risco

! Alguma preocupação

- Alto risco

D1 Processo de randomização

D2 Desvios da intervenção planejada

D3 Dados de desfecho perdidos

D4 Medida do desfecho

D5 Seleção de resultados reportados

Fonte: Autoria propria (2024).

6. DISCUSSÃO

Portanto, os imunobiológicos, como classe farmacológica, demonstraram ser uma opção viável para o tratamento da asma, especialmente em casos severos e de intensa refratariedade medicamentosa. Os fármacos como omalizumab, tezepelumab, benralizumab, mepolizumab e dupilumab aparentam ter uma magnitude de efeito importante para a redução da taxa de exacerbações anuais de asma, além de um aumento no VEF₁. Por outro lado, os quatro estudos utilizando o reslizumab não tiveram grandes efeitos nessas variáveis, se fazendo necessário mais estudos que atestem sua eficácia. Ademais, os imunobiológicos lebrikizumab e tralokinumab não demonstraram ser eficazes no tratamento da asma.

Em consonância, esses fármacos demonstraram ser seguros, sem mortes relacionadas ao uso desses imunobiológicos. Como efeito adverso mais comum, teve orofaringite e IVAS, além de piora da asma, no caso do omalizumab, reslizumab e tezepelumab.

Quanto a indicação desses fármacos, os estudos indicam uma eficácia muito superior quando prescritos para pacientes com um perfil de asma eosinofílico, com mais de 300 eosinófilos por dL de sangue. Dessa forma, independente do mecanismo de ação, essa, por ora, aparenta ser um dos únicos marcos que formalizam a indicação dessa classe de medicamentos. Outro critério que fortalece a indicação dessa classe, seria a partir da FeNO, porém ainda é um método de análise escasso e de difícil acesso. Isso corrobora com o que está materializado na forma do GINA³.

Com esse desenho de estudo que construímos ainda não é possível indicar superioridade entre os fármacos apontados no estudo, fazendo-se necessário de uma metodologia estatística robusta capaz de compilar esses dados em uma meta-análise. Desse modo, as indicações de qual fármaco se utilizar se mantêm pautadas na disponibilidade e preferências do profissional. Importante ressaltar que nos estudos selecionados não houve menção à testes específicos para avaliar a indicação do medicamento. Sabe-se que a asma possui uma apresentação variável e que, a depender do paciente, a expressão de marcadores inflamatórios pode ser diferente. Como prospecção futura, talvez fossem necessários estudos capazes de quantificar o TSLP sérico, IL4 e IL-5 sérico e expressão de receptores de IL-5 para fornecer uma

indicação mais assertiva quanto a abordagem do mecanismo de ação mais apropriado.

Como limitações desse estudo destaca-se a ferramenta de busca, que teve de ser direcionada para os medicamentos incluídos. Isso ocorreu pois não foi encontrado um descritor para os imunobiológicos, como classe farmacológica. Além da ausência de um descritor MeSH, os autores dos ensaios clínicos também não indexam um descritor informal para se referir à classe dos imunobiológicos. Assim, não foi possível rastrear potenciais novos agentes biológicos em estudo para asma. Outra limitação do estudo se dá a partir do fato de existir uma literatura cinzenta na qual alguns trabalhos se tornam inacessíveis. Ademais, por ser um estudo secundário, as limitações metodológicas e executórias dos estudos primários se refletem na elaboração dessa revisão sistemática.

Dos destaques positivos desse estudo, a grande quantidade de estudos incluídos, sob a égide de critérios de inclusão sólidos, pode-se construir uma revisão sistemática robusta e com estudos de excelente qualidade. Esse diferencial do trabalho o coloca a frente de outras revisões sistemáticas com um desenho semelhante.

Como citado anteriormente, dentro do escopo desse trabalho não se pode fazer uma análise quantitativa acerca da eficácia desses medicamentos. Logo, destaca-se a necessidade da realização de uma meta-análise capaz de gerar esse importante dado para a análise comparativa. Como projeto futuro, pretende-se continuar esse trabalho com a realização de uma meta-análise em rede, sendo assim possível comparar a eficácia das drogas entre si.

7. CONCLUSÃO

Logo, os imunobiológicos se provaram como uma classe farmacológica eficaz e segura no tratamento de formas severas de asma. Outrossim, essas drogas conquistam de maneira mais do que satisfatória o posto de recurso final para pacientes que anteriormente eram refratários.

Dessa forma, a lacuna na literatura preenchida se dá pela adição de uma revisão sistemática abrangente que atesta a eficácia e segurança das promissoras drogas que são os imunobiológicos. Então, se faz necessário políticas públicas que fomentem e promovam disponibilidade desses fármacos de maneira simples e direta em programas dentro do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Vos T, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* [Internet]. 2020. Cited [2023 Nov 2];396(10258):1204-1222. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
2. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015. Cited [2023 Nov 2];1(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.25>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
4. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* [Internet]. 2014. Cited [2023 Nov 2];16(1):45-56. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3049>.
5. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* [Internet]. 2012. Cited [2023 Nov 2];18(5):673-683. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.2731>.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Celular e Molecular* [E-book on the Internet]. Rio de Janeiro: Grupo GEN. 2023 Cited [2023 Nov 2]; ISBN 9788595158924. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158924/>.
7. Kim HY, Dekruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2010. Cited [2023 Nov 2];11(7):577-584. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.1892>.
8. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Xolair BLA 103976 approval letter. 2003. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2003/omalgen062003L.htm.
9. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Nucala BLA 761122 approval letter. 2019. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761122Orig1s000Approv.pdf.
10. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Fasenra BLA 761070 approval letter. 2017. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761070Orig1s000Approv.pdf.
11. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Cinqair BLA 761033 approval letter. 2016. Cited [2023 Nov 2]. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761033Orig1s000Approv.pdf.

12. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Dupixent BLA 761055 approval letter. 2017. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000Approv.pdf.
13. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Tezspire BLA 761224 approval letter. 2021. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761224Orig1s000Approv.pdf.
14. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Adbry BLA 761180 approval letter. 2021. Cited [2023 Nov 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/761180Orig1s000Approv.pdf.
15. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ. 2019. Cited [2023 Nov 2]. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
16. Ryan R, Hill S. How to GRADE the quality of the evidence. Cochrane Consumers and Communication Group, Version 3.0. 2016. Cited [2023 Nov 16];366:l4898. Available from: <http://cccr.org.cochrane.org/author-resources>.
17. Kyriakopoulos C, Gogali A, Georgios Markozannes, Konstantinos Kostikas. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. European respiratory review [Internet]. 2024. Cited [2024 May 15];33(172):230238–8. Available from: <https://doi.org/10.1183/16000617.0238-2023>.
18. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];388(10056):2115–27. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31324-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31324-1/fulltext).
19. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2019. Cited [2024 May 15];7(1):46–59. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30406-5).
20. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2014. Cited [2024

May 15];2(11):879–90. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70201-2).

21. Ferguson G, Fitzgerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2017. Cited [2024 May 15];5(7):568–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221326001730190X>.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];388(10056):2128–41. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31322-8).
23. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2021. Cited [2024 May 15];9(3):260–74. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30414-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30414-8).
24. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017. Cited [2024 May 15];376(25):2448–58. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703501>.
25. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2015. Cited [2024 May 15];33(1):14–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
26. Panettieri Jr RA, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, et al. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). *Journal of Asthma and Allergy* [Internet]. 2020. Cited [2024 May 15];13:115–26. Available from: <https://doi.org/10.2147/jaa.s240044>.
27. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *International Archives of Allergy and Immunology* [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];169(3):135–45. Available from: <https://doi.org/10.1159/000444799>.
28. Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, et al. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza

vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIb ALIZE trial. *Journal of Asthma and Allergy* [Internet]. 2018. Cited [2024 May 15];11:181–92. Available from: <https://doi.org/10.2147/jaa.s172338>.

29. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021. Cited [2024 May 15];385(24):2230–40. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2106567>.
30. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018. Cited [2024 May 15];378(26):2486–96. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804092>.
31. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018. Cited [2024 May 15];378(26):2475–85. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804093>.
32. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Cited [2024 May 15];368(26):2455–66. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304048>.
33. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *the Lancet* [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];388(10039):31–44. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30307-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30307-5).
34. Austin CD, Gonzalez Edick M, Ferrando RE, Solon M, Baca M, Mesh K, et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating effects of lebrikizumab on airway eosinophilic inflammation and remodelling in uncontrolled asthma (CLAVIER). *Clinical and Experimental Allergy* [Internet]. 2020. Cited [2024 May 15];50(12):1342–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756263/>.
35. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011. Cited [2024 May 15];365(12):1088–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21812663/>.
36. Korenblat P, Kerwin E, Igor Leshchenko, Yen K, Cecile T.J. Holweg, Anzures-Cabrera J, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Respiratory medicine* [Internet]. 2018. Cited [2024 May 15];134:143–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.006>.

37. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014. Cited [2024 May 15];371(13):1189–97. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403291>.
38. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2017. Cited [2024 May 15];5(5):390–400. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30125-X](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30125-X).
39. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2007. Cited [2024 May 15];176(11):1062–71. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-085oc>.
40. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's Role Remains Uncertain as Anti-Interleukin-5 only Partially Depletes Numbers in Asthmatic Airway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2003. Cited [2024 May 15];167(2):199–204. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-789oc>.
41. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009. Cited [2024 May 15];360(10):973–84. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808991>.
42. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet* [Internet]. 2022. Cited [2024 May 15];400(10351):502–11. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)01198-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01198-9.pdf).
43. Leckie MJ, Brinke A ten, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *The Lancet* [Internet]. 2000. Cited [2024 May 15];356(9248):2144–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03496-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03496-6).
44. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *The European Respiratory Journal* [Internet]. 2022. Cited [2024 May 15];59(1):2100396. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172470/>.

45. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009. Cited [2024 May 15];360(10):985–93. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805435>.
46. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014. Cited [2024 May 15];371(13):1198–207. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403290>.
47. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2012. Cited [2024 May 15];380(9842):651–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60988-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60988-x).
48. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Omalizumab on Asthma Control in Patients with Persistent Allergic Asthma. *Journal of Asthma* [Internet]. 2012. Cited [2024 May 15];49(2):144–52. Available from: <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.648296>.
49. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2002. Cited [2024 May 15];20(5):1088–94. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00016502>.
50. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011. Cited [2024 May 15];364(11):1005–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3093964/>.
51. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2001. Cited [2024 May 15];108(2):184–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674901659451>.
52. Chanez P, Cécile Contin-Bordes, Garcia G, Christophe Verkindre, Didier A, Frédéric de Blay, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2010. Cited [2024 May 15];104(11):1608–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.07.011>.
53. Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu J, Yegin A, Dhillon G, et al. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011. Cited

[2024 May 15];127(2):398–405. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.043>.

54. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2003. Cited [2024 May 15];111(2):278–84. Available from: <https://doi.org/10.1067/mai.2003.54>.
55. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* [Internet]. 2013. Cited [2024 May 15];144(2):411–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23579324/>.
56. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2011. Cited [2024 May 15];154(9):573. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002>.
57. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical Experimental Allergy* [Internet]. 2004. Cited [2024 May 15];34(4):632–8. Available from:
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x>.
58. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* [Internet]. 2005. Cited [2024 May 15];60(3):309–16. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>.
59. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2009. Cited [2024 May 15];124(6):1210–6. Available from:
<https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2809%2901409-2>.
60. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2003. Cited [2024 May 15];91(2):154–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62170-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62170-9).
61. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017. Cited [2024 May 15];140(1):162-169.e2. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.054>.

62. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab Improves Asthma-Related Quality of Life in Children With Allergic Asthma. *PEDIATRICS* [Internet]. 2002. Cited [2024 May 15];110(5):e55–5. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.110.5.e55>.
63. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, et al. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy, Asthma & Immunology Research* [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];8(4):319. Available from: <https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.4.319>.
64. Massanari M, Nelson HS, Casale TB, Busse WW, Farid Kianifard, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2010. Cited [2024 May 15];125(2):383–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>.
65. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of Allergic Asthma with Monoclonal Anti-IgE Antibody. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1999. Cited [2024 May 15];341(26):1966–73. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm199912233412603>.
66. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* [Internet]. 2009. Cited [2024 May 15];14(8):1156–65. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01633.x>.
67. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled Nitric Oxide in Children With Asthma Receiving Xolair (Omalizumab), a Monoclonal Anti-Immunoglobulin E Antibody. *PEDIATRICS* [Internet]. 2004. Cited [2024 May 15];113(4):e308–12. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.e308>.
68. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2001. Cited [2024 May 15];18(2):254–61. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/18/2/254>.
69. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* [Internet]. 2004. Cited [2024 May 15];59(7):709–17. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x>.
70. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, Maspero JF, Jacobs J, Adir Y, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020. Cited [2024 May 15]; Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30372-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30372-8).

71. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels. *Chest* [Internet]. 2016. Cited [2024 May 15];150(4):789–98. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.032>.
72. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2011. Cited [2024 May 15];184(10):1125–32. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0396oc>.
73. Johan Kips, O'Connor BP, Langley SM, Woodcock A, Huib A. M. Kerstjens, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a Humanized Anti-Human Interleukin-5 Antibody, in Severe Persistent Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2003. Cited [2024 May 15];167(12):1655–9. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-525oc>.
74. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017. Cited [2024 May 15];377(10):936–46. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704064>.
75. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014. Cited [2024 May 15];370(22):2102–10. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1402895>.
76. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2023. Cited [2024 May 15]; Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00492-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00492-1).
77. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021. Cited [2024 May 15];384(19):1800–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034975>.
78. Brightling CE, Chanaz P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2015. Cited [2024 May 15];3(9):692–701. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00197-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00197-6).
79. Busse WW, Brusselle G, Korn S, Kuna P, Magnan A, Cohen D, et al. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019. Cited [2024 May 15];53(2):1800948–8. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00948-2018>.

80. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2018. Cited [2024 May 15];6(7):499–510. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30201-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30201-7).

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA PICOS

- #1 Asthma OR Asthmas OR "Bronchial asthma" OR "Asthma, bronchial"
- #2 Benralizumab OR MEDI-563 OR "MEDI 563" OR Fasenra OR BIW-8405
- #3 Omalizumab OR Xolair
- #4 Mepolizumab OR Bosatria OR SB-240563 OR SB240563 OR Nucala
- #5 Lebrikizumab OR RO-5490255 OR RG-3637 OR TNX-650 OR MILR1444A OR MILR-1444A OR PRO301444 OR PRO-301444
- #6 Reslizumab OR SCH-55700 OR SCH55700 OR "SCH 55700" OR CEP-38072 OR CEP38072 OR Cinqair OR DCP-835 OR DCP835 OR "DCP 835"
- #7 Tralokizumab OR CAT-354
- #8 Dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR Dupixent OR REGN668 OR REGN-668
- #9 Tezepelumab OR tezepelumab-ekko OR AMG-157 OR tezspire OR MEDI-9929 OR MEDI-19929 OR MEDI9929
- #10 "Clinical Trial" OR "Intervention Study" OR "Controlled Clinical Trial"
- #11 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #12 #1 AND #10 AND #11

ANEXO A - VERSION 2 OF THE COCHRANE RISK-OF-BIAS ASSESSMENT TOOL FOR RANDOMISED TRIALS: BIAS DOMAINS, SIGNALLING QUESTIONS, RESPONSE OPTIONS, AND RISK-OF-BIAS JUDGMENTS

Bias domain and signalling question*	Response options		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Bias arising from the randomisation process			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomisation process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomisation process?			
Bias due to deviations from intended interventions			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY/NI to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5 If Y/PY to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomised?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
Bias due to missing outcome data			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomised?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI

3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
Bias in measurement of the outcome			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
Bias in selection of the reported result			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a prespecified analysis plan that was finalised before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from:			
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (eg, scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N/PN	Y/PY	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction bias due to selection of the reported results?			
Overall bias			
Risk-of-bias judgment (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			

Y=yes; PY=probably yes; PN=probably no; N=no; NA=not applicable; NI=no information.

- * Signalling questions for bias due to deviations from intended interventions relate to the effect of assignment to intervention.