UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Giovana De Marchi Castelli

Remissão clínica após suspensão de tratamento com imunobiológico em pacientes pediátricos com asma grave

Porto Alegre
2023

Giovana De Marchi Castelli

Remissão clínica após suspensão de tratamento com imunobiológico em pacientes pediátricos com asma grave

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr.Paulo Marcio Condessa Pitrez

Porto Alegre
2023

Catalogação na Publicação

Castelli, Giovana
Remissão clínica após suspensão de tratamento com imunobiológico em pacientes pediátricos com asma grave / Giovana Castelli. -- 2023.
59 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2023.

Orientador(a): Paulo Pitrez.

1. asma grave. 2. imunobiológico. 3. remissão clínica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Resumo

A asma é considerada um problema de saúde global e o Brasil é um dos países com maior prevalência de doença na população infantil no mundo. Na região sul a prevalência de asma em crianças é de 20%, com quase metade dos pacientes apresentando doença não controlada, e 7% dos pacientes com história de hospitalização no último ano. Um subgrupo de crianças, cerca de 10% dos asmáticos, não responde adequadamente ao tratamento farmacológico convencional, com ausência de controle da doença, mesmo com a melhor otimização do manejo clínico em centros de referência. Este grupo, classificado como asma grave, apresenta o maior consumo de recursos públicos nos programas de controle da asma e possui grande impacto em marcadores de qualidade de vida, porém os dados de prognóstico ainda são incipientes nesta população.

O objetivo desta dissertação é descrever as características e a evolução da remissão clínica de asma grave em pacientes pediátricos. A série de casos foi realizada no Ambulatório de Asma Infantil PUCRS, com 8 pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) incluiu adolescentes entre 14 e 21 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de asma. Os participantes foram incluídos e classificados seguindo os critérios internacionais. A avaliação do controle da doença foi realizada através de dois questionários curtos (GINA e ACT), questionário clínico e a função pulmonar avaliada através de espirometria.

Três pacientes descontinuaram com sucesso o omalizumabe com controle dos sintomas e uso de medicação. Um paciente manteve o tratamento com o anticorpo monoclonal. Outros três tiveram resultados positivos ao interromper o tratamento, mas apresentaram dificuldade no controle dos sintomas no acompanhamento. Um paciente relatou descontrole dos sintomas ao suspender a medicação e permanece com mau controle da doença. Os pacientes mantiveram baixas taxas de exacerbações sem necessidade de internação. As medidas de função pulmonar não representaram melhora ou piora.

Esses dados demonstram os benefícios a longo prazo do omalizumabe na redução das exacerbações e internações hospitalares, mesmo após sete anos de descontinuação da terapia.

Abstract

Asthma is considered a global health problem, and Brazil is one of the countries with the highest prevalence of the disease in children worldwide. In the southern region, the prevalence of asthma in children is 20%, with almost half of the patients having an uncontrolled disease and 7% of the patients having a history of hospitalization in the last year. A subgroup of children, approximately 10% of asthmatics, do not respond adequately to conventional pharmacological treatment, with no control of the disease, even with the best optimization of clinical management in reference centers. This group, classified as severe asthma, has the highest consumption of public resources in asthma control programs and has significant impact on quality of life markers, however, prognostic data are still incipient in this population.

This dissertation aims to demonstrate the clinical and pulmonary function evolution of adolescents diagnosed with moderate to severe asthma in a reference center in southern Brazil. The series of cases carried out at the PUCRS Children's Asthma Outpatient Clinic, with eight patients from the Unified Health System (SUS) included adolescents between 14 and 21 years of age, of both sexes, with a diagnosis of asthma. Participants were included and classified according to international criteria. The assessment of disease control was performed using two short questionnaires (GINA and ACT), and a clinical questionnaire, and lung function was assessed using spirometry.

Three patients successfully discontinued omalizumab with symptom control and medication use. One patient maintained treatment with the monoclonal antibody. Another three had positive results when discontinuing treatment but had difficulty controlling symptoms at follow-up. One patient reported a lack of control of symptoms when discontinuing the medication and remains with poor control of the disease. Patients maintained low rates of exacerbations without needing hospitalization. Pulmonary function measurements did not represent improvement or worsening.

These data demonstrate the long-term benefits of omalizumab in reducing exacerbations and hospital admissions, even after seven years of therapy discontinuation.

Lista de Figuras

Figura 1. Evolution of clinical and disease control with omalizumab treatment.

Figura 2. Evolution of ICS dose in the patients studied.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Characteristics of the patients and evolution of the main clinical variables on the follow-up visit of the study.

Tabela 2. Spirometry values on follow-up visit

Tabela 3. Basal characteristics of patients in clinical remission off-treatment

Lista de Abreviaturas

ACOS – síndrome de sobreposição asma e doença pulmonar obstrutiva crônica

AERD – doença respiratória exacerbada por aspirina

AINEs – antiinflamatórios não-esteroidais

ATS – American Thoracic Society

CI – corticosteroide inalatório

CVF – capacidade vital forçada

EosEI – eosinófilos no escarro induzido

EosS – eosinófilos na avaliação de sangue periférico

ERS – European Respiratory Society

FeNO – fração de óxido nítrico exalado

LABA – agonista β2 de ação prolongada

LAMA – antagonista muscarínico de longa duração

SABA – beta agonista inalatório de curta duração

VEF_1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo

Sumário

1. Introdução *9*
2. Revisão da Literatura *11*
2.1 Prevalência da asma e principais características **11**
2.2 Fisiopatologia e classificação da asma **12**
2.3 Diagnóstico inicial e protocolo de tratamento **13**
2.4 Definição, caracterização e diagnóstico da asma grave **15**
2.5 O omalizumabe no tratamento da asma grave **17**
2.6 Desfechos de longo prazo com omalizumabe na asma grave **18**
3. Objetivo(s) *20*
3.1 Objetivo principal **20**
3.2 Objetivos secundários **20**
4. Hipótese(s) *21*
5. Métodos *22*
5.1 Delineamento e participantes do estudo **22**
5.2 Critérios de inclusão e exclusão **22**
5.3 Métodos de avaliação **22**
5.4 Etapas do estudo e aspectos éticos **23**
6. Conclusões *24*
Referências *25*
APÊNDICE A - Artigo Científico *36*
ANEXO A - Aprovação CEP/CEUA *51*
ANEXO B - Normas de publicação do periódico *56*

1. Introdução

A asma é uma doença pulmonar crônica que afeta até 262 milhões de pessoas e é a causa de 455.000 mortes em 2019 no mundo(1). Pela sua prevalência global é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma das principais doenças não transmissíveis que afetam crianças e adultos(2).

A asma é caracterizada pelos sintomas respiratórios de chiado ao respirar, falta de ar, aperto no peito e/ou tosse, com limitação variável ao fluxo aéreo e hiperresponsividade das vias aéreas (3). Apesar dos sintomas diferenciados no diagnóstico é uma doença heterogênea, que apresentará diferentes padrões de inflamação e remodelamento brônquico, dependendo da origem genética e exposição ambiental(3). Os principais fatores de risco para desenvolver a asma são a presença de alergias, histórico familiar de alergias, exposição à fumaça do tabaco ou alérgenos ocupacionais, e a exposição durante a infância a níveis elevados de alérgenos(4).

O tratamento da asma é realizado com medicações para uso de resgate no início de sintomas ou para uso contínuo no controle da doença. Priorizam-se os medicamentos inalatórios nas apresentações mais leves da doença, inicialmente como resgate, evoluindo para utilização diária, com aumento de dose ou adição de outros medicamentos. A evolução dos estudos na descrição da fisiopatologia da doença abordando desde os mecanismos celulares aos genéticos, permitiu a correta caracterização da doença e a evolução no tratamento, incluindo nos casos com apresentação mais graves dos sintomas a associação de medicamentos imunobiológicos (5).

O omalizumabe foi o primeiro imunobiológico liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para tratamento no Brasil. A droga atua no bloqueio da IgE livre, mediando a expressão inflamatória alérgica através da formação de imunocomplexos (6, 7). Na população pediátrica, são demonstradas reduções significativas no número de exacerbações, uso de medicações de resgate e visitas à emergência no primeiro ano de utilização do imunobiológico, com manutenção do controle da doença (8). Os estudos que demonstram os desfechos após a descontinuação do omalizumabe mostram que os pacientes pediátricos tendem a manter o controle da doença após a interrupção do omalizumabe (9).

Esse controle da doença em longo prazo durante o tratamento com imunobiológico na asma grave começou a suscitar discussões sobre a possibilidade de remissão da doença. Este é

um dos resultados mais importantes esperados por pacientes e médicos no manejo de doenças crônicas e com o crescente número de produtos biológicos disponíveis para asma grave, esse resultado parece ser alcançável(10). Evidências de uma descrição mais detalhada da remissão clínica da asma após a suspensão do biológico são escassas, principalmente em pacientes pediátricos.

2. Revisão da Literatura

2.1 Prevalência da asma e principais características

A asma é uma doença pulmonar crônica, não transmissível, de alta prevalência global. Em 2019, estimou-se que 262 milhões de pessoas foram afetadas pela asma, causando 455.000 mortes no mundo(1). Porém, os dados estimados podem ser inferiores, já que em países de baixa e média renda a doença é usualmente subdiagnosticada e subtratada(1, 2, 11).

Originada por complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, a asma é uma doença heterogênea, caracterizada por diferentes padrões de inflamação e remodelamento bronquial (3). As referências clássicas apontam como fatores de risco para o desenvolvimento da doença a presença de alergias, histórico familiar de alergias, exposição à fumaça do tabaco ou alérgenos ocupacionais, e a exposição durante a infância a níveis elevados de alérgenos(4).

A doença é caracterizada por um padrão de sintomas, incluindo chiado ao respirar, falta de ar, aperto no peito e/ou tosse. Estes sintomas são avaliados e diferenciados de outras doenças crônicas e pulmonares, tendo em vista os gatilhos de início e a resposta ao tratamento (12). Desta forma, para a caracterização da doença são avaliadas a compatibilidade de sintomas, a limitação variável ao fluxo aéreo e hiperresponsividade das vias aéreas(3).

No Brasil, conforme dados analisados a partir do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em 2008 a asma foi a terceira causa de internação hospitalar pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com cerca de 300 mil hospitalizações naquele ano(13). Um estudo realizado em 2015 com 12 mil adultos demonstrou que apenas 12,3% possuem doença controlada, resultando em um impacto importante em saúde pública no país(14).

Um estudo conduzido junto à Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE), em 2012 e 2015, demonstrou, entre adolescentes, que a prevalência de sintomas de asma foi de 23,2% (IC95% 21,1 - 25,3) e 23% (95%CI 22.88 – 24.15), respectivamente (15, 16). Em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, um estudo de 2016 com 2.500 crianças, detectou a prevalência de asma 28,6% da amostra (17). Além da prevalência, o estudo na capital gaúcha identificou o impacto negativo da doença no absenteísmo escolar e na qualidade de vida das crianças asmáticas.

Nesta população a preocupação quanto à evolução da doença, deve-se ao prejuízo no crescimento pulmonar, a redução da função pulmonar máxima e da qualidade de vida, criando déficits que podem persistir até a idade adulta, com perda progressiva não reversível (18). A permanência dos sintomas de asma iniciada na infância, é estimada para um terço das crianças e a probabilidade desta persistência está associada a fisiopatologia identificada e à sensibilização a alérgenos no início da vida e ao cigarro (19).

2.2 Fisiopatologia e classificação da asma

A fisiopatologia heterogênea da asma caracteriza-se pelos sinais e sintomas observáveis da doença (fenótipos), associada às características da doença e seus mecanismos subjacentes (endótipos). Nos últimos anos, a evolução no entendimento dos mecanismos celulares, moleculares e genéticos, integrando e solucionando as complexas interações entre ambiente e genética, permitiu a evolução da caracterização e do tratamento da doença, descrevendo-a em dois grupos de endótipos relacionados à fisiopatologia da doença(5).

O endótipo de asma de perfil inflamatório T2 alto refere-se à asma alérgica e eosinofílica, que possui resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2, ILC2, linfócitos B produtores de IgE, eosinófilos, mastócitos e basófilos (20, 21). Este perfil caracteriza-se por elevada expressão de interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), eosinofilia em vias aéreas e sangue, disfunção do epitélio das vias aéreas, além de produção de IgE, característica dos fenótipos alérgicos (20, 22). Três fenótipos de asma são reconhecidos e classificados no endótipo de perfil inflamatório alto T2: asma alérgica de início precoce, caracterizada pelos testes alérgicos cutâneos positivos e aumento da IgE sérica específica(23); asma eosinofílica de início tardio, caracterizada por eosinofilia proeminente no sangue e no escarro, intensa produção de IL-5 e IL-13, e sintomas refratários ao tratamento com corticosteroides inalatórios/orais (24); por último, a doença respiratória exacerbada por aspirina (AERD), caracterizada por sintomas de asma, rinossinusite crônica com polipose nasal recorrente, e reações de hipersensibilidade associadas à aspirina ou outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) inibidores fortes da ciclo-oxigenase (COX-1)(21).

O endótipo T2 baixo é associado a asma neutrofílica ou paucigranulocítica, que corresponde à ativação das imunidades inata e adquirida, por meio de células Th1 e Th17(25,

26). Nessa categoria encontram-se fenótipos asmáticos classificados por características clínicas, como: obesidade, com apresentação de mecanismos inflamatórios não eosinofílicos em nível molecular e função pulmonar moderadamente preservada; a síndrome de sobreposição asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (ACOS) que caracteriza pacientes com histórico significativo de tabagismo e consequente obstrução do fluxo aéreo, com características sobrepostas de asma (reversibilidade broncodilatadora, eosinofilia, atopia); e a asma de início muito tardio, associada ao envelhecimento pulmonar fisiológico (com perda de retração elástica e desvantagens mecânicas) e aumento da neutrofilia no escarro secundária à inflamação(27, 28).

A caracterização dos fenótipos de asma permite a aplicação e escalamento de terapia de forma precisa(5). O objetivo do tratamento é a manutenção do controle clínico da doença, com níveis de atividade normais, sem exacerbações ou crises, com função pulmonar o mais próximo do normal(29).

2.3 Diagnóstico inicial e protocolo de tratamento

O tratamento da asma irá envolver abordagens personalizadas para a educação do paciente, o treinamento de uso da medicação inalatória, o tratamento das comorbidades e dos fatores de risco modificáveis, como exposição ao cigarro, perda de peso, remoção de riscos ocupacionais e ambientais (12).

A espirometria é o exame padrão para determinar a limitação pulmonar e o diagnóstico da asma. As medidas analisadas no exame são: a redução abaixo do limite previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da relação do VEF_1 com a capacidade vital forçada (CVF). A melhora significativa de VEF_1 após o uso de broncodilatador de curta duração (7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto) ou após intervenção de 4 semanas com corticoide (superior a 20)(29).

O protocolo de tratamento divide-se entre medicações de controle, que atuam no processo fisiopatológico da asma, e medicações de resgate, utilizadas nos sintomas ou crises agudas da doença. Atualmente, o protocolo de tratamento da asma é organizado em cinco etapas progressivas, resumidamente descritas a seguir(29):

- Etapa 1: para sintomas infrequentes (menos de duas vezes no mês, sem exacerbações nos últimos 12 meses) o tratamento preferencial é o formoterol associado ao corticosteroide inalatório (CI), somente quando necessário. O tratamento alternativo inclui o uso de beta agonista inalatório de curta duração (SABA) sob demanda.
- Etapa 2 – para pacientes com sintomas de asma ou necessidade de tratamento de resgate duas vezes ou mais no mês mantem-se o tratamento preferencial com o formoterol associado ao CI em dose baixa, somente quando necessário. No tratamento alternativo o SABA mantém-se sob demanda, mas deve ser incluído em uso contínuo um CI em baixa dose.
- Etapa 3 – para pacientes que apresentam diariamente sintomas de asma e possuem fatores de risco, o tratamento preferencial é o uso contínuo de formoterol associado ao CI em dose baixa, e a terapia de alívio quando necessária. No tratamento alternativo, o CI contínuo pode ter a dose aumentada, ou deve ser mantido em dose baixa e associado à um agonista β2 de ação prolongada (LABA), com o SABA sob demanda.
- Etapa 4 - para pacientes que não apresentam controle nos sintomas de asma ou apresentam exacerbações agudas, o tratamento preferencial é o aumento da dose contínua de formoterol-CI aumentada, mantendo-se a terapia de alívio quando necessária. No tratamento alternativo, o CI-LABA contínuo pode ter a dose aumentada, com o SABA sob demanda.
- Etapa 5 - para pacientes que mantém-se sem controle de sintomas de asma, orienta-se nos tratamentos preferencial e alternativo o aumento de dose do formoterol-CI, a adição de um antagonista muscarínico de longa duração (LAMA), e a análise de fenótipos para adição de tratamento com imunobiológico anti-IgE (Omalizumabe), anti-IL5 (Mepolizumabe ou Reslizumabe), anti-IL5R (Benralizumabe), anti-IL4R (Dupilumabe) ou anti-TSLP (Tezepelumabe).

A maior parte dos asmáticos irá controlar adequadamente seus sintomas e não apresentará exacerbações ao utilizar doses baixas de CI. Os principais fatores que contribuem para a exacerbação dos sintomas e redução na qualidade de vida são: uso incorreto da técnica medicamentosa inalatória, a adesão irregular ao tratamento, comorbidades incluindo obesidade, refluxo gastroesofágico, rinossinusite crônica, apnéia obstrutiva do sono, ansiedade e depressão(29).

Porém, mesmo com um tratamento otimizado, 5% a 10% dos pacientes apresentam sintomas graves e precisarão de medicação de alta intensidade, nas etapas 4 e 5, para controlar o sintomas e crises ou, ainda, apresentam uma doença não controlada (30, 31). Estes pacientes necessitarão de mais recursos de tratamento e estão sujeitos a um maior número de comorbidades, comparados a outros pacientes diagnosticados com asma(32, 33).

2.4 Definição, caracterização e diagnóstico da asma grave

Na prática clínica, alguns instrumentos auxiliam a definir e identificar o controle da asma. De modo geral, estes instrumentos avaliam as limitações clínicas da doença, como sintomas durante o dia, ausência de sintomas à noite, necessidade de medicação de alívio dos sintomas, limitação das atividades físicas, e a redução de riscos, como exacerbações, perda da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento(3). Com base nesses parâmetros, a asma poderá ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, conforme diretrizes da Iniciativa Global pela Asma (GINA).

Os pacientes classificados como asma não controlada que possuem controle inadequado dos sintomas, com exacerbações sérias frequentes ou limitação de fluxo aéreo(31) devem ser avaliados criteriosamente pela equipe de saúde, preferencialmente por profissionais especializados. O controle inadequado da asma pode estar relacionada à múltiplos fatores de gravidade (31, 34), ou também à falha na adesão ao tratamento ou na técnica inalatória empregada pelo paciente, ao tratamento inadequado das comorbidades e dos riscos ambientais que possam implicar na piora dos sintomas da doença. Essa diferenciação é importante para definir a classificação da asma como não controlada ou asma grave.

A *European Respiratory Society* (ERS) e a *American Thoracic Society* (ATS) classificam os pacientes com asma grave aqueles que requerem tratamento nas etapas 4 ou 5 para controlar os sintomas, ou sem controle da doença, ou com uso de corticoide sistêmico contínuo(29).

Na asma grave, há heterogeneidade dos endótipos entre as populações de pacientes(35), mas estima-se que 50% a 95% das pessoas abrigam o endótipo tipo 2 alto, alérgico, com atividade elevada de interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13) (20, 26, 36). O prognóstico e a terapêutica na asma grave são guiados pela confirmação do perfil inflamatório, através da

análise do biomarcador IgE, eosinófilos no sangue periférico ou escarro, e da fração de óxido nítrico exalado (FeNO)(37, 38).

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, ou à IgE sérica específica positiva para pelo menos um aeroalérgeno confirma o fenótipo alérgico do paciente(39). O diagnóstico ainda deve ser complementado com exames de quantificação dos eosinófilos no escarro induzido (EosEI) ou na avaliação de sangue periférico (EosS), permitindo a classificação fenotípica da asma como eosinofílica. Os testes de eosinófilos podem predizer a resposta ao corticoide oral e inalatório, e o controle das exacerbações(40, 41). O FeNO também é um marcador de inflação eosionofílica, usado para a avaliação da inflamação das vias aéreas e correlacionado ao comprometimento da função pulmonar e gravidade das exacerbações(42, 43).

A avaliação da história clínica de alergias do paciente associada aos biomarcadores irá direcionar o tratamento do paciente. No perfil T2 alto, o aumento do percentual de EosEI igual ou acima de 2% ou EosS igual ou superior à 150 células/μL, acrescidos do teste positivo de atopia (teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE sérica específica) confirma o fenótipo de asma grave eosinofílica e alérgica(29). A exposição a alérgenos, vírus e outros gatilhos está relacionada aos picos e quedas na inflamação das vias aéreas e nos ataques de asma subsequentes deste pacientes(44).

Caso o paciente tenha confirmação apenas de aumento em EosEI ou EosS, sem positividade para atopia, será classificado como asma grave eosinofílica não alérgica, usualmente associada a pacientes asmáticos com limitações graves de fluxo aéreo, menor resposta aos corticoides e com comorbidades como rinossinusite crônica, polipose nasal ou obesidade(45).

No perfil T2 baixo, sem atopia, três fenótipos são usualmente classificados: asma grave não eosionofílica de início tardio, com pouca resposta ao CI e frequentemente associada à obesidade; a asma neutrofílica associada usualmente à infecções respiratórias frequentes, tabagismo, exposição a poluentes ambientais ou ocupacionais e, em alguns casos, ao tratamento crônico com corticoides; e asma paucigranulocítica, que não apresenta eosinofilia nem neutrofilia, mas com sinais clássicos de remodelamento e hiperresponsividade(45).

2.5 O omalizumabe no tratamento da asma grave

A identificação da atopia e eosinofilia na asma grave direciona o tratamento da etapa 5 em relação à utilização de imunobiológicos(29). No Brasil a primeira droga dessa classe a ser aprovada foi o omalizumabe. Esta terapia de anticorpo monoclonal, aprovada em 2006 em nosso país, está disponível para crianças acima de 6 anos e adultos, com IgE entre 30-1.500 UI/L.

O omalizumabe atua no bloqueio da IgE livre, formando imunocomplexos e reduzindo a liberação de mediadores inflamatórios de mastócitos e basófilos, ao regular e modular os receptores de IgE nestas células (6, 7).

O cálculo de dose é realizado de acordo com o peso e a contagem de IgE sérica total, com administração a cada 2 ou 4 semanas (39). A eficácia do tratamento é avaliada pela melhora dos desfechos clínicos após 16 semanas de tratamento, os marcadores séricos de IgE não devem ser utilizado como indicador de resposta (46).

Os estudos com a utilização do omalizumabe demonstram a redução as exacerbações e internações hospitalares, melhora na qualidade de vida e redução das exacerbações associadas à vírus (47-49). Um estudo observacional retrospectivo realizado na França entre 2015 e 2016 mostrou que a associação de omalizumabe ao tratamento de asma grave de crianças e adultos reduz de 58-67% a taxa de exacerbação, com maiores reduções de exacerbações em pacientes com contagem de eosinófilos inicial maior(50). Esse achado foi confirmado em revisão sistemática e metanálise, que também demonstraram o impacto deste imunobiológico no controle da doença, carga de medicamentos e percepção de qualidade de vida dos pacientes (48). Há demonstração também da redução da dose de CI e redução ou eliminação do uso de corticoide via oral (51-53). Entretanto, a indicação do imunobiológico deve proceder o diagnóstico criterioso da adesão ao tratamento e utilização das medicações inalatórias e orais das etapas 4 e 5 (54).

No Brasil, a administração do omalizumabe é realizada em ambientes de saúde preparados para o manejo de anafilaxia. A droga tem como efeito adverso comum reações locais no ponto de aplicação, porém, até 0,2% dos pacientes podem ter reação anafilática nas primeiras duas horas de administração da medicação (55).

2.6 Desfechos de longo prazo com omalizumabe na asma grave

Imunobiológicos, como o omalizumabe, adicionaram ao tratamento de asma uma ferramenta importante para o controle da doença, com a possibilidade de remissão clínica da doença durante e após a descontinuação do tratamento. A remissão clínica é definida como a manutenção de controle da doença, por ferramentas validadas e sem uso de CO, com manutenção ou melhora da função pulmonar em 12 ou mais meses(56).

Em pacientes adultos, há relatos de um estudo de vida real na Itália, com nove anos de acompanhamento do tratamento de 8 pacientes, demonstrando a melhora sustentada neste período na função pulmonar, avaliada pelo volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1), na redução do número de exacerbações e na redução de dose de CI (57). Outro estudo retrospectivo, realizado na Grécia com 45 pacientes, demonstrou melhoras significativas no controle da asma, função pulmonar e redução de medicação, com 21,1% dos pacientes descontinuando corticoides orais após 6 meses de tratamento com omalizumabe e redução da dose do CO pela metade em 68,4% da amostra em 2 anos (58).

Em crianças e adolescentes, a redução no uso de CI, CO e melhora no controle de asma com adição de omalizumabe no tratamento, é corroborada em um estudo polonês com amostra de 17 pacientes (59).

Na população pediátrica, uma coorte retrospectiva na Espanha demonstrou os resultados de vida real do omalizumabe por até seis anos de tratamento, em 484 pacientes. Diversos marcadores foram avaliados, mas destaca-se a corroboração de redução significativa no número de exacerbações, uso de medicações de resgate e visitas à emergência no primeiro ano, que permaneceram consistentemente baixas até o sexto ano de tratamento. Na coorte espanhola, 1,4% dos pacientes do estudo interromperam o omalizumabe nos dois primeiros anos devido à boa evolução. No sexto ano de seguimento este número foi ampliado para 16,1% dos pacientes(8).

A análise de preditores de evolução positiva do tratamento com omalizumabe tem sido avaliada. Na Polônia, um estudo retrospectivo com 854 pacientes adolescentes e adultos rastreou como preditores positivos de resposta o FEV_1 basal e o escore do questionário de controle da asma 16 semanas após o início do tratamento. Entretanto os autores pontuam o cuidado na avaliação de efetividade em 16 semanas, tendo em vista que seus dados demonstram

um redução no número de não respondentes até a 52º semana de tratamento, de 16% para 9% de pacientes com falha no tratamento, respectivamente(60).

Os desfechos da descontinuação do omalizumabe são citados em um estudo de base populacional francês. O estudo demonstrou redução na taxa de hospitalização (em 75%), uso de corticosteroides orais (em 30%), em adultos e crianças. Em relação à descontinuação do medicamento, o estudo demonstra uma taxa maior de crianças com asma controlada que interromperam o omalizumabe e permaneceram controladas sem retomar a terapia em 1, 2 e 3 anos após a descontinuação (respectivamente, 76%, 44% e 33% para as crianças e 70%, 39% e 24% para os adultos)(9).

Os estudos em pacientes adultos, demonstram que os efeitos imunomodulatórios podem permanecer após o término do medicamento. Um estudo retrospectivo com 14 pacientes acompanhados por 5 anos após a interrupção do tratamento na Turquia, demonstrou que apenas 1/3 dos pacientes descontinuados precisaram retomar a terapia em 3 anos (61). Já um estudo prospectivo com 49 pacientes na Espanha, demonstra que até 60% dos pacientes evoluem positivamente até 6 anos após descontinuar o tratamento.(62)

3. Objetivo(s)

3.1 Objetivo principal

- Descrever as características e a evolução da remissão clínica de asma grave após a retirada de um imunobiológico no tratamento de pacientes pediátricos com asma grave em um centro de referência do sul do Brasil.

3.2 Objetivos secundários

- Apresentar desfechos de longo prazo em pacientes pediátricos com asma grave relacionados à manutenção do controle da doença como hospitalização, dose de medicamentos inalatórios e corticoide oral após suspensão de um imunobiológico do tratamento.
- Apresentar os desfechos de função pulmonar em longo prazo em pacientes com asma grave após suspensão de um imunobiológico do tratamento.

4. Hipótese(s)

Nossa hipótese é de que os paciente pediátricos podem apresentar remissão clínica de longo prazo após a suspensão de um imunobiológico.

5. Métodos

5.1 Delineamento e participantes do estudo

Este estudo descritivo, analisa dados atuais e retrospectivos de pacientes pediátricos com diagnóstico de asma grave que utilizaram imunobiológico, de ambos os sexos, com idade entre 12 e 24 anos, anteriormente referenciados ao Ambulatório de Asma Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, entre março e novembro de 2022.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para o estudo foram o acompanhamento prévio no Ambulatório de Asma Pediátrica da PUCRS, com idade entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com o diagnóstico de asma grave, tendo sido tratado com Omalizumabe em qualquer tempo.

A classificação de asma grave foi realizada de acordo com os critérios da GINA (3): pacientes com asma que necessitam de tratamento nas etapas 4-5 de tratamento da GINA (≥800 mg/dia de budesonida ou equivalente, associado a LABA; uso de corticoide oral contínuo ou imunobiológico.

Para avaliação atual, foram contatados todos os pacientes que preenchiam esses critérios no Centro de Referência do estudo. Pacientes foram chamados para o centro de pesquisa do estudo, ou realizada consulta por contato de videoconferência.

Os critérios de exclusão foram: limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências), que pudessem comprometer a avaliação da asma e da medida de função pulmonar.

5.3 Métodos de avaliação

Na análise atual do seguimento dos pacientes, foram aplicados dois questionários de avaliação de controle da doença GINA (*Global Initiative for Asthma*) e ACT (*Asthma Control*

Test), com 4 e 5 perguntas, respectivamente padronizados, bem estabelecidos pela literatura, e validados para a língua portuguesa(29, 63). Além disso, foram coletadas via questionário clínico informações sobre a história e exame físico, atual e pregresso, do paciente e informações prévias de prontuário (esquema medicamentoso, histórico de exames e exacerbações).

Para aqueles pacientes que foram ao centro de pesquisa do estudo, a função pulmonar dos participantes foi avaliada através da espirometria. Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a realização dos exames de função pulmonar seguiram as recomendações da ATS/ERS (31). Todas as medidas foram corrigidas de acordo com a pressão barométrica local e com a temperatura do dia em que serão realizados os testes. Foram avaliados os seguintes parâmetros: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação da razão VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75 % da capacidade vital forçada ($FEF_{25-75\%}$). A espirometria foi realizada individualmente, na posição sentada e com uso de clipe nasal, através dos espirômetros Koko ou Ferraris Respiratory (Louisville, CO, USA), com no mínimo três manobras de expiração forçada, com a escolha final da melhor curva.

5.4 Etapas do estudo e aspectos éticos

Os pacientes elegíveis foram contatados pessoalmente no ambulatório ou via mensagem de texto ou videochamada agendada, a partir dos cadastros de registros do centro de referência. Os pais e adolescentes foram orientados no primeiro contato sobre os detalhes da pesquisa atráves da leitura guiada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Os documentos eram assinados no ato de concordância, ou enviados para assinatura em caso de contato remoto.

Após a concordância ao TCLE, era aplicado o instrumento de avaliação pelos entrevistadores capacitados. Os exames de função pulmonar foram agendados e realizados conforme conveniência dos participantes, no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital São Lucas da PUCRS.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre via Plataforma Brasil, sob CAAE no 50818220.0.0000.5345.

6. Conclusões

Nosso estudo demonstrou que em um cenário clínico de vida real, o tratamento com omalizumabe e descontinuação posterior pode manter um percentual de pacientes pediátricos com asma grave em remissão clínica por vários anos. Estudos multicêntricos com número maior de pacientes e longo prazo são essenciais para melhor entendimento desse importante desfecho clínico nunca antes previsto com o uso de imunobiológicos nesta população de pacientes.

Referências

1. 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. 2020;396(10258):1204-22.
2. Organization WH. Asthma. 2022.
3. Asthma. GIf. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
4. Duncan BB SM, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial – condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
5. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiol Rev. 2020;100(3):983-1017.
6. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? Drugs. 2014;74(5):521-33.
7. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618810192.
8. Nieto García A, Garriga-Baraut T, Plaza Martín AM, Nieto Cid M, Torres Borrego J, Folqué Giménez MDM, et al. Omalizumab outcomes for up to 6 years in pediatric patients with severe persistent allergic asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):980-91.
9. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. Eur Respir J. 2022;60(5).
10. Corbett ML, Oppenheimer JJ. Need for a consensus definition of remission in paediatric asthma. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022;6(11):755-6.
11. The Global Asthma Report. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (2022.
12. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783-800.
13. TIS/SCTIE/MS CAODGODPCNEDTUCCD-. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Brasília/DF2021.
14. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. J Asthma. 2019;56(3):244-51.
15. Barreto M. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). In: Ribeiro-Silva RM, Deborah, Oliveira-Campos M, Andreazzi M, Cruz A, editors.: Revista Brasileira de Epidemiologia; 2014.
16. Ribeiro-Silva RC, Barreto ML, Ramos D, Cruz AA, Oliveira-Campos M, Malta DC. Asthma trend in adolescence in Brazil: results of the National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012-2015). Rev Bras Epidemiol. 2018;21(suppl 1):e180017.
17. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. J Asthma. 2016;53(5):498-504.
18. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019;7:246.
19. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004;5(2):155-61.

20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65.
21. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-33.
22. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. Immunity. 2019;50(4):975-91.
23. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):101-8.
24. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):104-13.e14.
25. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):388-95.
26. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. Eur Respir J. 2021;57(1).
27. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. Allergy. 2018;73(2):284-94.
28. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1163-5.
29. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
30. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
31. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
32. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):332-42.e10.
33. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax. 2015;70(4):376-8.
34. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-25.
35. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218-24.
36. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. Thorax. 2012;67(3):268-70.
37. Couillard S, Shrimanker R, Chaudhuri R, Mansur AH, McGarvey LP, Heaney LG, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Nonsuppression Identifies Corticosteroid-Resistant Type 2 Signaling in Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(6):731-4.
38. Pavord ID, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a

prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(7):671-80.
39. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. Semin Immunol. 2019;46:101332.
40. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):877-83.e1.
41. Pizzichini MMM, Rocha CC, de Souza Tavares MG, Steidle LJM, Maureci da Silva R, Dal Pizzol F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? ERJ Open Res. 2019;5(1).
42. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. Eur Respir J. 2020;55(3).
43. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. Respir Med. 2017;124:36-43.
44. Wang W, Li Y, Lv Z, Chen Y, Huang K, Corrigan CJ, et al. Bronchial Allergen Challenge of Patients with Atopic Asthma Triggers an Alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) Response in the Airways Epithelium and Submucosa. J Immunol. 2018;201(8):2221-31.
45. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.
46. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. Respir Med. 2012;106(11):1494-500.
47. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011;364(11):1005-15.
48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):Cd003559.
49. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1476-85.
50. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018;51(5).
51. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest. 2011;139(1):28-35.
52. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1362-70.e2.
53. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. Allergy. 2016;71(5):593-610.
54. *Hedlin G*. Problematic severe asthma. In: *Benedictis FMd*, *Bush A*, editors. *56* ed. *Eur Respir Monogr*2012. p. 22-39.

55. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. Aaps j. 2016;18(1):115-23.
56. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):757-65.
57. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(4):368-72.
58. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: An Optimal Choice for Patients with Severe Allergic Asthma. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(2):165.
59. Sztafińska A, Gwardys M, Podlecka D, Mospinek E, Stelmach I. Effectiveness of omalizumab in children and adolescents with uncontrolled allergic asthma: a case series from Poland. Postepy Dermatol Alergol. 2021;38(3):427-32.
60. Kucharczyk A, Więsik-Szewczyk E, Poznańska A, Jahnz-Różyk K. Clinical Determinants of Successful Omalizumab Therapy in Severe Allergic Asthma Patients: 4-Year-Long, Real-Life Observation. J Asthma Allergy. 2020;13:659-68.
61. Arslan B, Paçacı Çetin G, Türk M, Gülmez İ, Yılmaz İ. Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment? Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(10):1071-7.
62. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab R. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 73. England: © Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.; 2018. p. 782-4.
63. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358-63.
1. 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. 2020;396(10258):1204-22.
2. Organization WH. Asthma. 2022.
3. Asthma. GIf. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
4. Duncan BB SM, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial – condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
5. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiol Rev. 2020;100(3):983-1017.
6. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? Drugs. 2014;74(5):521-33.
7. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618810192.

8. Nieto García A, Garriga-Baraut T, Plaza Martín AM, Nieto Cid M, Torres Borrego J, Folqué Giménez MDM, et al. Omalizumab outcomes for up to 6 years in pediatric patients with severe persistent allergic asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):980-91.
9. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. Eur Respir J. 2022;60(5).
10. Corbett ML, Oppenheimer JJ. Need for a consensus definition of remission in paediatric asthma. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022;6(11):755-6.
11. The Global Asthma Report. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (2022.
12. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783-800.
13. TIS/SCTIE/MS CAODGODPCNEDTUCCD-. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Brasília/DF2021.
14. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. J Asthma. 2019;56(3):244-51.
15. Barreto M. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). In: Ribeiro-Silva RM, Deborah, Oliveira-Campos M, Andreazzi M, Cruz A, editors.: Revista Brasileira de Epidemiologia; 2014.
16. Ribeiro-Silva RC, Barreto ML, Ramos D, Cruz AA, Oliveira-Campos M, Malta DC. Asthma trend in adolescence in Brazil: results of the National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012-2015). Rev Bras Epidemiol. 2018;21(suppl 1):e180017.
17. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. J Asthma. 2016;53(5):498-504.
18. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019;7:246.
19. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004;5(2):155-61.
20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65.
21. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-33.
22. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. Immunity. 2019;50(4):975-91.
23. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):101-8.
24. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):104-13.e14.
25. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):388-95.
26. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. Eur Respir J. 2021;57(1).

27. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. Allergy. 2018;73(2):284-94.
28. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1163-5.
29. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
30. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
31. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
32. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):332-42.e10.
33. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax. 2015;70(4):376-8.
34. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-25.
35. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218-24.
36. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. Thorax. 2012;67(3):268-70.
37. Couillard S, Shrimanker R, Chaudhuri R, Mansur AH, McGarvey LP, Heaney LG, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Nonsuppression Identifies Corticosteroid-Resistant Type 2 Signaling in Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(6):731-4.
38. Pavord ID, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(7):671-80.
39. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. Semin Immunol. 2019;46:101332.
40. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):877-83.e1.
41. Pizzichini MMM, Rocha CC, de Souza Tavares MG, Steidle LJM, Maureci da Silva R, Dal Pizzol F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? ERJ Open Res. 2019;5(1).
42. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. Eur Respir J. 2020;55(3).
43. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. Respir Med. 2017;124:36-43.
44. Wang W, Li Y, Lv Z, Chen Y, Huang K, Corrigan CJ, et al. Bronchial Allergen Challenge of Patients with Atopic Asthma Triggers an Alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) Response in the Airways Epithelium and Submucosa. J Immunol. 2018;201(8):2221-31.

45. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.
46. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. Respir Med. 2012;106(11):1494-500.
47. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011;364(11):1005-15.
48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):Cd003559.
49. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1476-85.
50. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018;51(5).
51. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest. 2011;139(1):28-35.
52. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1362-70.e2.
53. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. Allergy. 2016;71(5):593-610.
54. *Hedlin G*. Problematic severe asthma. In: *Benedictis FMd*, *Bush A*, editors. *56* ed. *Eur Respir Monogr*2012. p. 22-39.
55. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. Aaps j. 2016;18(1):115-23.
56. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):757-65.
57. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(4):368-72.
58. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: An Optimal Choice for Patients with Severe Allergic Asthma. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(2):165.
59. Sztafińska A, Gwardys M, Podlecka D, Mospinek E, Stelmach I. Effectiveness of omalizumab in children and adolescents with uncontrolled allergic asthma: a case series from Poland. Postepy Dermatol Alergol. 2021;38(3):427-32.
60. Kucharczyk A, Więsik-Szewczyk E, Poznańska A, Jahnz-Różyk K. Clinical Determinants of Successful Omalizumab Therapy in Severe Allergic Asthma Patients: 4-Year-Long, Real-Life Observation. J Asthma Allergy. 2020;13:659-68.

61. Arslan B, Paçacı Çetin G, Türk M, Gülmez İ, Yılmaz İ. Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment? Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(10):1071-7.
62. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab R. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 73. England: © Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.; 2018. p. 782-4.
63. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358-63.
1. 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. 2020;396(10258):1204-22.
2. Organization WH. Asthma. 2022.
3. Asthma. GIf. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
4. Duncan BB SM, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial – condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
5. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiol Rev. 2020;100(3):983-1017.
6. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? Drugs. 2014;74(5):521-33.
7. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753466618810192.
8. Nieto García A, Garriga-Baraut T, Plaza Martín AM, Nieto Cid M, Torres Borrego J, Folqué Giménez MDM, et al. Omalizumab outcomes for up to 6 years in pediatric patients with severe persistent allergic asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):980-91.
9. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. Eur Respir J. 2022;60(5).
10. Corbett ML, Oppenheimer JJ. Need for a consensus definition of remission in paediatric asthma. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022;6(11):755-6.
11. The Global Asthma Report. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (2022.
12. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018;391(10122):783-800.
13. TIS/SCTIE/MS CAODGODPCNEDTUCCD-. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Brasília/DF2021.
14. Cançado JED, Penha M, Gupta S, Li VW, Julian GS, Moreira ES. Respira project: Humanistic and economic burden of asthma in Brazil. J Asthma. 2019;56(3):244-51.

15. Barreto M. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012). In: Ribeiro-Silva RM, Deborah, Oliveira-Campos M, Andreazzi M, Cruz A, editors.: Revista Brasileira de Epidemiologia; 2014.
16. Ribeiro-Silva RC, Barreto ML, Ramos D, Cruz AA, Oliveira-Campos M, Malta DC. Asthma trend in adolescence in Brazil: results of the National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012-2015). Rev Bras Epidemiol. 2018;21(suppl 1):e180017.
17. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. J Asthma. 2016;53(5):498-504.
18. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. Front Pediatr. 2019;7:246.
19. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev. 2004;5(2):155-61.
20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):57-65.
21. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-33.
22. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. Immunity. 2019;50(4):975-91.
23. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):101-8.
24. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):104-13.e14.
25. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):388-95.
26. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. Eur Respir J. 2021;57(1).
27. Dunn RM, Busse PJ, Wechsler ME. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. Allergy. 2018;73(2):284-94.
28. Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, Mathur SK. Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1163-5.
29. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.
30. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
31. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
32. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, Wenzel SE, Yegin A, Hayden ML, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(2):332-42.e10.
33. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax. 2015;70(4):376-8.

34. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-25.
35. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3):218-24.
36. Heaney LG, Horne R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. Thorax. 2012;67(3):268-70.
37. Couillard S, Shrimanker R, Chaudhuri R, Mansur AH, McGarvey LP, Heaney LG, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Nonsuppression Identifies Corticosteroid-Resistant Type 2 Signaling in Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(6):731-4.
38. Pavord ID, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020;8(7):671-80.
39. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. Semin Immunol. 2019;46:101332.
40. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):877-83.e1.
41. Pizzichini MMM, Rocha CC, de Souza Tavares MG, Steidle LJM, Maureci da Silva R, Dal Pizzol F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? ERJ Open Res. 2019;5(1).
42. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. Eur Respir J. 2020;55(3).
43. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. Respir Med. 2017;124:36-43.
44. Wang W, Li Y, Lv Z, Chen Y, Huang K, Corrigan CJ, et al. Bronchial Allergen Challenge of Patients with Atopic Asthma Triggers an Alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) Response in the Airways Epithelium and Submucosa. J Immunol. 2018;201(8):2221-31.
45. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med. 2017;377(10):965-76.
46. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. Respir Med. 2012;106(11):1494-500.
47. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011;364(11):1005-15.
48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):Cd003559.
49. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1476-85.
50. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018;51(5).

51. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest. 2011;139(1):28-35.
52. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1362-70.e2.
53. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. Allergy. 2016;71(5):593-610.
54. *Hedlin G*. Problematic severe asthma. In: *Benedictis FMd*, *Bush A*, editors. *56* ed. *Eur Respir Monogr*2012. p. 22-39.
55. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. Aaps j. 2016;18(1):115-23.
56. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):757-65.
57. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017;9(4):368-72.
58. Kotoulas SC, Tsiouprou I, Fouka E, Pataka A, Papakosta D, Porpodis K. Omalizumab: An Optimal Choice for Patients with Severe Allergic Asthma. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(2):165.
59. Sztafińska A, Gwardys M, Podlecka D, Mospinek E, Stelmach I. Effectiveness of omalizumab in children and adolescents with uncontrolled allergic asthma: a case series from Poland. Postepy Dermatol Alergol. 2021;38(3):427-32.
60. Kucharczyk A, Więsik-Szewczyk E, Poznańska A, Jahnz-Różyk K. Clinical Determinants of Successful Omalizumab Therapy in Severe Allergic Asthma Patients: 4-Year-Long, Real-Life Observation. J Asthma Allergy. 2020;13:659-68.
61. Arslan B, Paçacı Çetin G, Türk M, Gülmez İ, Yılmaz İ. Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment? Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(10):1071-7.
62. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab R. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 73. England: © Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.; 2018. p. 782-4.
63. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358-63.

APÊNDICE A - Artigo Científico

Title: Clinical remission after biologic therapy discontinuation in pediatric patients with severe asthma: a case series

Authors: Giovana De Marchi Castelli, Frederico Friederich, Anasthácia Ferreira Wiemann, Giovana Santos, Paulo Márcio Pitrez

Giovana De Marchi Castelli, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, ORCID https://orcid.org/0000-0001-9745-0451. Contribution: wrote the paper, collected data, and performed the analysis.

Frederico Friederich, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6939-0340. Contribution: collected data and reviewed the analysis.

Anasthácia Ferreira Wiemann, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9075-6076. Contribution: collected data, investigationreviewed the analysis.

Giovana dos Santos, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4668-1548. Contribution: data curation, and reviewed the analysis.

Paulo Márcio Pitrez, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7319-1133. Contribution: conceptualization, designed the analysis, and reviewed the manuscript and final version.

Correspondence

Giovana De Marchi Castelli, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, R. Sarmento Leite 245, Porto Alegre/RS, 90050-170, Brazil.

Email: giovanadi@ufcspa.edu.br

Abstract

Objective

To describe the characteristics and course of clinical remission with omalizumab therapy discontinuation in pediatric patients with severe asthma.

Methods

This case series included eight patients, aged 14-21 years, diagnosed with severe asthma, who used omalizumab as an add-on therapy and were followed in a tertiary center. Patients were contacted after the pandemic in 2022, and questionnaires for control of disease, exacerbations, hospitalizations, and use of medications were applied. For those patients who visited the tertiary center, spirometry was performed.

Results

Three patients discontinued omalizumab with long-term persistent symptom control medication. One patient maintained the treatment with omalizumab, and three patients discontinued treatment but had to start omalizumab again because of a lack of asthma control on follow-up. One patient reported uncontrolled symptoms on stopping the medication and has poor management of the disease. Besides the diversity of outcomes in this case series, all patients maintained low exacerbation rates with no need for hospitalization. Lung function measurements did not represent improvements or worsening.

Conclusions

Long-term benefits of omalizumab on reduction of exacerbations and hospital admissions might be present even after seven years of discontinuing the therapy. Aside from this, disease control differs among the cases, from uncontrolled symptoms and the need for moderate doses of ICS to remission even after four to six years after discontinuing the medication.

Keywords: severe asthma; anti-IgE; biologics; children; adolescents

Introduction

Given the complex interactions between genetic and environmental factors, asthma is a heterogeneous chronic lung disease characterized by different patterns of inflammation and bronchial remodeling (1). The treatment aims to maintain total clinical disease control with optimized or normal lung function. The Global Initiative for Asthma (GINA) steps for treatment include inhaled corticosteroids (ICS) as monotherapy or with add-on therapies (1). Even with optimized treatment with adherence, proper inhaler technique, and management of modifiable comorbidities and environmental factors, 5% to 10% of patients will experience uncontrolled disease and will need biologics to improve symptom control and exacerbations (2).

Patients with inflammatory allergic/eosinophilic phenotype and classified with severe asthma might be eligible for treatment with immunobiological drugs. In Brazil, omalizumab was the first biologic therapy approved by the regulatory agency for treatment in children and adults (>6 years) with severe allergic asthma. This anti-IgE monoclonal antibody mediates inflammatory expression by binding to circulating IgE (3). In the pediatric population, significant reductions in the number of exacerbations, use of rescue medications, and emergency room visits were demonstrated in the first year of use of the immunobiological, with the maintenance of clinical improvement (4, 5).

The clinical effects of immunobiological drugs in severe asthma arouse the possibility of clinical remission on and off treatment. Clinical remission is characterized by the sustained absence of significant symptoms, assessed through standardized instruments, optimization and stabilization of lung function, and no use of systemic corticosteroid therapy for exacerbation treatment or long-term disease control(6).

The evidence of the clinical outcomes of biologics after discontinuation of treatment shows persistence in reducing exacerbation and symptom control (7). Real-life studies have demonstrated clinical improvement in disease management in the adult population after 5-6 years of discontinuation (8, 9). One report in pediatric patients showed that around 25% of children discontinued the medication with no clinical or worsening lung function compared to those still on omalizumab (10). Furthermore, compared to adults, the persistent effects of disease control after discontinuation in children are slightly longer (11). Off-treatment clinical remission is one of the most important outcomes expected by patients and physicians in the management of chronic diseases. With the emerging number of biologics available for severe

asthma, this outcome seems to become achievable. Evidence of a more detailed description of clinical remission of asthma after biologic discontinuation is scarce, particularly in pediatric patients.

In this study, we aimed to describe the evolution of clinical impact of omalizumab treatment after discontinuation in pediatric patients with severe asthma. The primary outcome assessed was the control of the disease through GINA criteria(1). Secondary outcomes included asthma hospitalization, the dose of ICS, systemic oral corticosteroid (OCS) cessation, and lung function measurements.

Methods

Pediatric patients (>6 years) of both genders, diagnosed with severe asthma and previously treated with omalizumab as an add-on therapy, were eligible for this study. The patients had to be treated and monitored by the Pediatric Severe Asthma Clinic at Hospital São Lucas/ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), between 2012 and 2018, from Porto Alegre, Brazil. Patients underwent a clinical protocol to diagnose disease based on GINA criteria: uncontrolled asthma despite adherence to maximally optimized GINA treatment level 4 or 5 therapy, with high-dose inhaled therapy, nonbiologic add-on treatment (tiotropium, long-acting β-adrenoreceptor agonists), and low-dose OCS (2).

Patients were then contacted in 2022 through an in-person visit or a web conference. Data were also collected from standardized electronic medical records. Patient-reported outcomes included clinical history, medications taken, disease control assessment (GINA questionnaire), and hospitalizations. Asthma medication dosing (inhaled corticosteroids/long-acting β-adrenoreceptor agonists - ICS/LABA), leukotriene receptor antagonists (LTRA), long-acting muscarinic antagonists (LAMA), and OCS were also assessed. Pulmonary function was assessed by measuring forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and the ratio of FEV_1 to forced vital capacity (FVC).

Lack of disease control is defined as the presence of poor symptom control (according to the GINA criteria for the management of disease), >2 severe/serious exacerbations in the previous year (with the use of an OCS or hospitalization), or persistent airflow limitation (1). Clinical remission off-treatment was defined as >12 months of total control of disease after the discontinuation of omalizumab (6).

Categorical data, including descriptive data, are presented as absolute and relative frequencies. Continuous variables are shown as the mean and standard deviation (SD) or the median and interquartile range. Comparisons between pre-treatment, post-treatment, and follow-up time points were analyzed using a Friedman test or mixed effects analysis. A P-value <0.05 was considered significant. Analyses and graphs were generated using Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

This study was approved by the Research Ethics Committee (CAAE 50818220.0.0000.5345), and all parents and adolescents agreed with the informed consent form authorizing the use of clinical data for the study.

Results

21 patients with the diagnosis of severe asthma were treated with omalizumab in the tertiatiary center and were eligible for the study. Only eight adolescents (mean age: 17.2 ± 1.9 years, four females) were able to be contacted post-pandemic and agreed to participate in this case series. All patients were previously classified as having atopic severe asthma (all with positive skin-prick test), with uncontrolled asthma symptoms, normal or mild airway obstruction, and a history of hospitalization in the year before initiation of omalizumab therapy. The mean duration of omalizumab treatment was 46 ± 25 months. The mean age at initiation of omalizumab therapy was 9 ± 1.6 years and the age at discontinuation was 13 ± 2.9 years. Only one patient did not achieve clinical conditions to discontinue the omalizumab treatment. The seven patients who discontinued omalizumab had between three to seven years off treatment until the follow-up visit. Six patients (75%) were affected by allergic rhinitis and four patients (50%) had overweight/obesity as comorbidities. Clinical characteristics are presented in Table 1. Figure 1 depicts the disease control and the evolution of treatment for each patient.

After omalizumab prescription, hospital admissions were significantly reduced, from pre-treatment to post-treatment and follow-up (reduced by 50%, p=0.0223 and 62%; p=0.0076), with no report of hospital admission in the last 12 months on follow-up. Four patients were on continuous OCS (prednisolone) and discontinued this drug six weeks after initiating omalizumab therapy. The mean daily dose of ICS was significantly reduced on follow-up from pre-treatment (pre: 537.5 μg/day; post: 425.0 μg/day; follow-up: 212.5 μg/day; Figure 2). Symptom control was significantly improved after omalizumab treatment, with two patients

reporting partially controlled and one uncontrolled symptom (reduced in 40%, p = 0.0373). No serious adverse events of omalizumab were observed in the patients studied.

On clinical follow-up in 2022, 4 of 7 patients weaned from omalizumab reported uncontrolled disease. All patients are currently on continuous ICS. Lung function was not significantly changed by omalizumab treatment for all variables analyzed pre-, post-treatment, and follow-up (Table 2). Three patients (42.8%) are in clinical remission 6-7 years after stopping therapy. In their medical records, they were all positive for atopy, and two had paucigranulocytic asthma and one eosinophilic, with a history of multiple hospitalizations before immunobiologic treatment. Baseline characteristics of patients in clinical remission without treatment are shown in Table 3.

Discussion

In this case series, from a cohort of Brazilian pediatric children with severe asthma, we described a subgroup of patients who achieved long-lasting clinical remission after discontinuation of omalizumab therapy. This is probably the most important clinical goal for any severe presentation of chronic disease. In asthma, until recently, before the availability of biologics, this was an outcome that seemed unattainable. In recent years, therefore, complete and clinical remission have become important scientific topics worldwide (6).

A previous real-life study including this case series showed that omalizumab significantly reduced hospitalizations, OCS use, and improved disease control (12). Other studies have reported the same beneficial clinical effects of omalizumab (4, 13). However, there are few studies addressing the optimal duration of time for omalizumab treatment, and off-treatment evolution after discontinuation of biologics are scarce and lacks any consensus. All patients from our case series were atopic and had a history of severe asthma with hospitalizations. After omalizumab prescription, disease control and number of exacerbations improved significantly without hospitalizations.

More importantly, in this report, we demonstrated that after omalizumab discontinuation, 3/8 (42.8%) patients achieved long-term total control of disease, treated only with inhaled controller medications. However, despite preventing further hospitalizations in all cases, four patients did not show clinical remission off-treatment, but none of the patients returned to a severe phenotype. The retrospective study ANCHORS showed that 99/484 (20%) of pediatric

patients with severe asthma were able to discontinue omalizumab due to good clinical evolution in a 6-year follow-up period. However, this report does not include information on clinical remission after treatment discontinuation. (4) Two other large French studies (n=100 and n=1082, respectively) in pediatric severe asthma cohorts showed that long-term off-treatment clinical remission after the use of omalizumab was observed in 27% (n=100) and 33% (n=1082) of the patients, respectively. (9,10) The main finding of our report also shows from a Brazilian population, that clinical remission after suspension of a biologic in pediatric patients with severe asthma may not be an uncommon outcome.

The first real-life study of treatment discontinuation conducted in France with 35 children showed that patients with well-controlled disease generally maintained disease control when the drug was discontinued. However, 22% had to resume omalizumab therapy due to worsening of symptoms (10). Also, in a French cohort (14), an analysis of health administrative databases showed that patients who discontinued omalizumab with controlled asthma maintained a positive outcome for up to three years.

In this case series, we presented real-life data on asthma remission after six, four, and three years of omalizumab treatment interruption. Clinical remission (15) was categorized by the absence of hospitalizations or emergency visits in 24 months and a symptom-free period of at least 12 months. In our report, lung function did not change before and after treatment discontinuation (Table 2). Lung function is not a useful tool for assessing the severity of asthma in children (16), because most patients with severe asthma show mild abnormalities in childhood and adolescence. OCS and ICS doses underwent a step-down approach in the first months after discontinuation, and only two cases could not reduce and maintain a reduction in half of the dose of ICS. Reduction of OCS was also demonstrated in a real-world, retrospective Italian study. After a follow-up period of more than 15 years, omalizumab was shown to significantly improve asthma control and reduce the effects of OCS-related complications (17).

Our study has limitations in patient monitoring and data collection. Firstly, our data were collected retrospectively from medical records, but a self-report questionnaire was used for the last 12 months, which depended on patient and parent recall. In addition, our sample size of this case series is not large, due to missing eligible contacts after the pandemic, but describes in detail the clinical characteristics of these patients during omalizumab use and the current status of disease control years after omalizumab discontinuation. Also, even in patients with severe

asthma, the disease might present periods of exacerbation and remission. Nevertheless, our report was able to highlight and describe the characteristics of pediatric patients with severe asthma who achieved clinical asthma remission without treatment after biologics use. Because we aimed to show the clinical pattern of clinical remission of severe asthma after omalizumab discontinuation in this case series, our report describes for the first time this important outcome in pediatric Brazilian patients with severe asthma and demonstrates that biologics can alter the disease course at this age.

In conclusion, in a real-world clinical setting in a pediatric case series with severe asthma, long-term clinical remission was achieved after omalizumab discontinuation in more than one-third of patients followed. This is the first report to demonstrate that long-term clinical off-treatment remission of asthma after omalizumab use may be achieved in the management of Brazilian pediatric patients with severe asthma. Clinical remission is one of the most important clinical targets in asthma, and our case series of pediatric patients suggests that this outcome may not be uncommon in this group of patients. Multicenter large national prospective cohort studies in pediatric patients with severe asthma are urgently needed to better define off-treatment asthma remission, the prevalence of this outcome, and predictors.

References

1. Asthma GIf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022.

2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.

3. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? Drugs. 2014;74(5):521-33.

4. Nieto García A, Garriga-Baraut T, Plaza Martín AM, Nieto Cid M, Torres Borrego J, Folqué Giménez MDM, et al. Omalizumab outcomes for up to 6 years in pediatric patients with severe persistent allergic asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):980-91.

5. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014(1):Cd003559.

6. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):757-65.

7. 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. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):162-9.e2.

8. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab R. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 73. England: 2018.; 2018. p. 782-4.

9. Arslan B, Paçacı Çetin G, Türk M, Gülmez İ, Yılmaz İ. Discontinuing Omalizumab Treatment in Super-Responder Patients with Allergic Severe Asthma: Can the Baseline Total IgE Level Be Used as a Biological Marker to Decide Discontinuing Omalizumab Treatment? Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(10):1071-7.

10. Deschildre A, Roussel J, Drumez E, Abou-Taam R, Rames C, Le Roux P, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. Allergy. 2019;74(5):999-1003.

11. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018;51(5).

12. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. Pediatr Pulmonol. 2017;52(11):1408-13.

13. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2702-14.

14. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, Kamar D, Thonnelier C, Lajoinie A, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. Eur Respir J. 2022;60(5).

15. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? Eur Respir J. 2022;60(5).

16. Stout JW, Visness CM, Enright P, Lamm C, Shapiro G, Gan VN, et al. Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(8):844-50.

17. Menzella F, Fontana M, Contoli M, Ruggiero P, Galeone C, Capobelli S, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment Over a 16-Year Follow-Up: When a Clinical Trial Meets Real-Life. J Asthma Allergy. 2022;15:505-15.

Tables and Figures

Table 1. Characteristics of the patients and evolution of the main clinical variables on the follow-up visit of the study.

Number of patients	n=8
Age [years, mean ± SD]	17.2 ± 1.9
Sex, male, n (%)	4 (50%)
Comorbidities	
Allergic rhinitis, n (%)	6 (75%)
Overweight/Obesity, n (%)	4 (50%)
Biologic therapy duration [months]	45.6 ± 24.7
Age at the beginning of omalizumab [years, mean ± SD]	9 ± 1.6
Age at the weaning of omalizumab [years, mean ± SD]	13 ± 2.8
Time off-treatment from omalizumab [years, mean ± SD]	5± 1.4*
Time from the beginning of omalizumab to follow up visit [years, mean ± SD]	7.7 ± 1.3
History of hospitalization in the past 12 months (%)	
Before treatment	5 (62%)
After treatment	0 (0%)
Follow up	0 (0%)
Control of the disease (GINA criteria) (%)	
Before treatment	0 (0%)
After treatment	5 (62%)
Follow up	4 (50%)
Inhaled corticosteroid dose [budesonide-equivalent dose, µg/day, mean ± SD]	
Before treatment	537.5 ± 192.2
After treatment	425 ± 252.8
Follow up	212.5 ± 208.3

* This variable refers to seven patients.

Table 2. Spirometry values on follow-up visit.

	Pretreatment	Posttreatment	Follow-up
FEV_1	1.57 (1.00 – 2.96)	2.29 (1.60 – 4.04)	2.54 (1.59 – 4.99)
FVC	1.79 (1.27 – 2.95)	2.84 (1.94 – 4.78)	2.94 (1.84 – 5.93)
FEV_1/FVC ratio	0.75 (0.63 – 1.32)	0.81 (0.61 – 0.88)	0.70 (0.56 – 0.91)
FEF_{25-75}%	1.44 (0.80 – 2.89)	2.20 (1.01 – 4.23)	2.37 (1.27 – 5.3)

FEV_1 – Forced expiratory volume on the first second; FVC – Forced Vital Capacity; FEF_{25-75}% - Forced expiratory flow at 25-75%. All measures in liters.

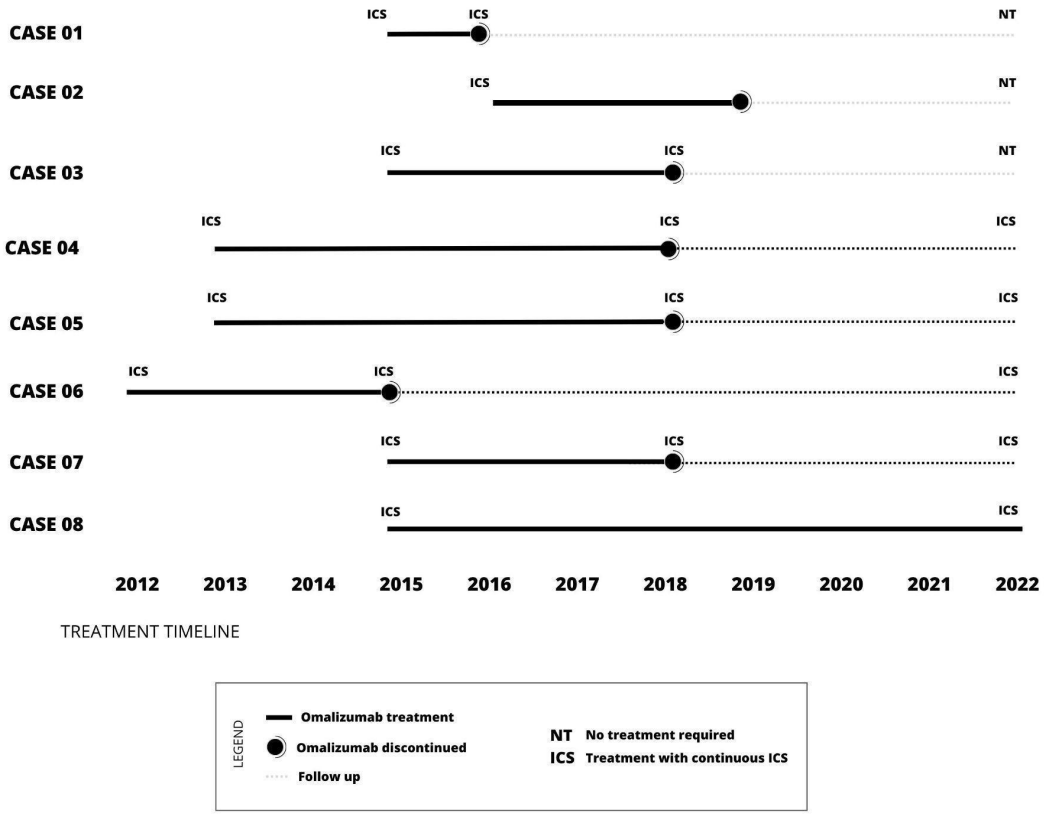

Figure 1. Evolution of clinical and disease control with omalizumab treatment. Each line on the Y axis represents one individual from the case series. Data from medical records and interviews comprise a period of up to 10 years of registry. Results are depicted for each person before and after treatment and at follow-up.

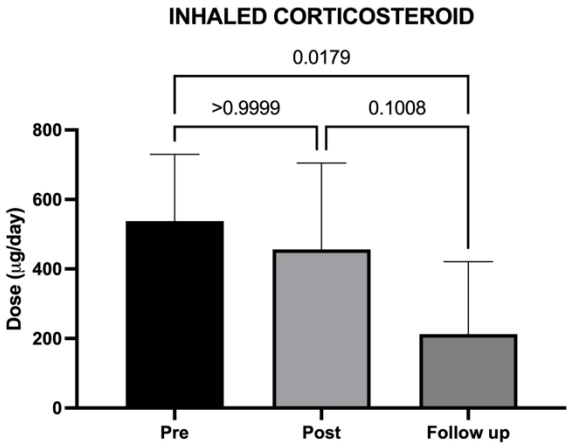

Figure 2. Evolution of ICS dose in the patients studied. The reduction in inhaled corticosteroid dose was statistically significant from pretreatment to posttreatment and follow-up. Most patients maintained a lower ICS dose or discontinued the medications altogether.

Table 3. Basal characteristics of patients in clinical remission off-treatment

		Omalizumab therapy		*Length of time off-treatment [years]*	*Inflammatory phenotype*		*History of hospitalization < 12 m*			*Control of the disease*			*Medications*
Patient	*Gender*	Age of initiation [years]	Age at discontinuation [years]		Sputum	Atopy	Before treatment	After treatment	Follow-up	Before treatment	After treatment	Follow-up	ICS/LABA
#1	Female	10	11	7	Pauci	+	+	-	-	Uncontrolled	Controlled	Controlled	Yes
#2	Male	9	12	4	Eos	+	+	-	-	Uncontrolled	Partially Controlled	Controlled	Yes
#3	Male	7	10	5	Pauci	+	-	-	-	Uncontrolled	Controlled	Controlled	Yes

ANEXO A - Aprovação CEP/CEUA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Evolução clínica e funcional da asma grave em crianças e adolescentes: análise de uma coorte de vida real.

Pesquisador: Paulo Márcio Condessa Pitrez

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 50818220.0.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.632.700

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento Informações Básicas da Pesquisa

Introdução: A asma é uma doença pulmonar crônica heterogênea, de alta prevalência global, com alta incidência e morbidade na população infantil. No Brasil, estima-se que 20 milhões de brasileiros são asmáticos, com 5 mortes por dia pela doença, e aproximadamente 60 milhões de reais gastos com recursos públicos por ano somente com hospitalizações. Dados recentes do sul do Brasil mostram que a prevalência atual de asma em crianças é de 20%, com quase metade dos pacientes apresentando doença não controlada, e 7% dos pacientes com história de hospitalização no último ano. Um subgrupo de crianças, cerca de 10% dos asmáticos, não responde adequadamente ao tratamento farmacológico convencional, com

ausência de controle da doença, mesmo com a melhor otimização do manejo clínico em centros de referência, sendo então classificados como asma grave. A European Respiratory Society (ERS) e a American Thoracic Society (ATS) Task Force definem asma grave como uma apresentação da doença que requer tratamento com alta dose de corticóide inalatório e um segundo medicamento controlador para obtenção de controle de sintomas da asma. Estudos que buscam caracterizar a população com asma grave mostram que há diferentes fatores etiológicos, processos inflamatórios e uma grande variação no prognóstico e na sensibilidade ao tratamento destes

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

pacientes. O reconhecimento desses fatores e da
heterogeneidade da asma grave, composta por múltiplos fenótipos que podem ter valor prognóstico e implicações terapêuticas, é essencial para o avanço no tratamento destes pacientes. Na faixa etária pediátrica, não existem estudos avaliando longitudinalmente a evolução clínica e funcional de pacientes com asma grave após a era da introdução dos imunobiológicos.

Hipótese: Crianças diagnosticadas com asma grave apresentam uma redução mais acentuada da função pulmonar comparado a crianças diagnosticadas com asma leve e moderada.

Metodologia Proposta: Estudo observacional prospectivo realizado no Ambulatório de Asma Infantil PUCRS, com pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes com asma serão incluídos de forma consecutiva e classificados seguindo os critérios internacionais da Global Initiative for Asthma (GINA) e American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS). A avaliação do controle da doença será realizada através de dois questionários curtos (GINA e ACT), a função pulmonar será avaliada em dois testes de função pulmonar (espirometria, teste de oscilações forçadas), além disso será aplicado um questionário clínico incluindo informações sobre a história e exame físico, atual e pregresso, do paciente e informações prévias de prontuário. Visitas do estudo: Primeiramente, os pais ou responsáveis legais serão contatados e convidados para participar
do presente estudo e autorizar a participação dos seus filhos (a) através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após, os escolares maiores de 12 anos irão autorizar no termo de assentimento (TALE). Os pacientes serão acompanhados seguindo o protocolo de manejo clínico de vida real do Ambulatório, baseado em recomendações internacionais. Todos os participantes serão informados sobre o protocolo de visitas e
procedimentos a serem realizados durante o seguimento pela equipe responsável, conforme protocolo descrito a seguir: 1) inclusão no estudo - serão aplicados TCLE, TALE, avaliação do controle da doença (GINA e ACT), questionário clínico via telefone ou videoconferência. 2) Testes de função pulmonar: agendamento de espirometria e teste de oscilações forçadas - FOT. Após a etapa 1 serão coletados os dados de prontuário do paciente, incluindo todos os resultados de exames espirométricos. As visitas no seguimento e encerramento do estudo: paciente com AGRT será contatado a cada 4-12 semanas, conforme gravidade; grupo controle, a cada 3-6 meses.

Critério de Inclusão: Crianças com idades entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com o

diagnóstico de asma grave, com pelo menos 24 meses de acompanhamento, e exame espirométricos realizados na admissão no Ambulatório e nos últimos 2 meses de inclusão no estudo. Os pacientes serão classificados em AGRT ou asma leve a moderada de acordo com os critérios estabelecidos na literatura. Os critérios para o diagnóstico dos pacientes serão:- Grupo AGRT: pacientes com asma que necessitam de tratamento nas etapas 4-5 de tratamento da GINA (800 mg/dia de budesonida ou equivalente, associado a LABA; uso de corticoide oral contínuo; ou omalizumabe), com doença não controlada ou precisando desse tratamento para controlar a doença, apresentando doença não controlada, boa adesão ao tratamento e adequada técnica inalatória, e comorbidades tratadas (rinite alérgica,
refluxo gastroesofágico e controle ambiental, etc.). A doença não controlada é caracterizada por: 1) sintomas persistentes ou ACT<20 (>3 meses); 2) exacerbações agudas (com internação na UTI, pelo menos 2 internações, ou dois cursos de corticoide oral ao longo dos últimos 12 meses); ou 3) obstrução não reversível da função pulmonar, mesmo após a utilização de corticoide.- Grupo controle (asma leve a moderada): pacientes utilizando
tratamentos das etapas 2-3 de tratamento da GINA para controle da doença.

Critério de Exclusão: Crianças com limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências), que podem comprometer a avaliação da asma serão excluídas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a evolução clínica e da função pulmonar de crianças em idade escolar e adolescentes com asma moderada a grave em um centro de referência do sul do Brasil.

Objetivo Secundário: Analisar possíveis marcadores prognósticos clínicos e de função pulmonar em pacientes com asma grave. Comparar os desfechos pulmonares entre pacientes com asma grave tratados com imunobiológico e pacientes com asma moderada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Desconforto e/ou ansiedade em responder as perguntas sobre a história da sua saúde. Desconforto e/ou ansiedade por ter que respirar através de um bocal ou máscara durante a realização dos exames de espirometria e teste de oscilações forçadas. Desconforto e/ou ansiedade por ter que respirar através de um bocal ou máscara, dentro de local confinado, durante a realização da pletismografia.

Benefícios:

Detalhamento da avaliação clínica e acompanhamento da evolução da doença, buscando melhor entender as alterações pulmonares que estão associadas à doença respiratória. Além disso, você ajudará a gerar mais conhecimento sobre a presença de alterações pulmonares associadas à asma e com isso ajudar a outros pacientes com a mesma condição.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da emenda apresentada de acordo com Informações Básicas no item "Justificativa da emenda":

Encaminhamos para apreciação a primeira emenda do projeto. Devido ao fechamento do Ambulatório de Asma Grave da PUCRS, daremos seguimento no projeto modificando os formatos de visitas dos pacientes. Optamos por realizar o monitoramento e contato remoto, via telefone ou videoconferência e realizar o agendamento de apenas dois exames de função pulmonar (espirometria e teste de oscilações forçadas). Desta forma, daremos seguimento ao projeto contatando os pacientes registrados no serviço para participação no projeto. Novas versões do projeto, TCLE e TALE foram adicionadas para apreciação, assim como foi atualizado o cronograma. Os trechos alterados estão destacados em amarelo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

"Não foram observados óbices éticos nos documentos da emenda

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1878461_E1.pdf	01/08/2022 12:12:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_v3.docx	05/07/2022 14:42:24	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_criancas_e_adolescentes_CoorteAsmaGrave_v3.docx	05/07/2022 14:41:59	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pais_Responsaveis_CoorteAsmaGrave_v3.docx	05/07/2022 14:41:28	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	doc_assinado_pucrs.pdf	22/09/2021 21:08:58	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anexo_5_tcdu_v2.pdf	22/09/2021 21:08:28	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_signed.pdf	19/11/2020 22:12:10	GIOVANA DE MARCHI CASTELLI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PORTO ALEGRE, 09 de Setembro de 2022

Assinado por:
Fernanda Bordignon Nunes
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245, prédio 03, sala 605
Bairro: Sarmento **CEP:** 90.050-170
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3303-8804 **E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

ANEXO B - Normas de publicação do periódico

O Jornal Brasileiro de Pneumologia (JBP) ISSN-1806-3756, publicado de modo contínuo, em seis números ao ano, é um órgão oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, destinado à publicação de trabalhos científicos referentes à Pneumologia e áreas correlatas. O JBP está registrado no PubMed Central (**www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2395**) e no SciELO (**http://www.scielo.br/jbpneu**).

Os manuscritos serão analisados e, de acordo com definição do Conselho Editorial, serão encaminhados para revisores qualificados, sendo o anonimato (dos autores e revisores) garantido no processo de julgamento, exceto quando previamente incluídos em um servidor de preprint: nesses casos, o processo de revisão por pares é simples-cego (os autores são cegados quanto à identidade dos revisores). Os artigos que não apresentarem mérito suficiente, que contenham erros significativos de metodologia ou não se enquadrem na política editorial do JBP serão rejeitados diretamente pelo Conselho Editorial, não cabendo recurso.

Todos os artigos submetidos devem estar escritos somente em inglês (americano ou britânico, mas evitar a mistura dos dois). É fundamental que o texto seja escrito em inglês de boa qualidade. Se os autores não forem fluentes na língua inglesa, recomenda-se que o artigo seja editado por um serviço de edição profissional antes do envio ou avaliado por um cientista nativo na língua inglesa. A avaliação por um serviço de edição profissional não é um pré-requisito para publicação no jornal e também não implica ou garante que o artigo seja encaminhado para revisão ou aceito para publicação. Qualquer submissão escrita em um idioma diferente do inglês será devolvida aos autores. No site do jornal (www.jornaldepneumologia.com.br), os artigos serão disponibilizados em versões em inglês e em português. Cada artigo receberá um número de referência na submissão para consulta futura.

***Não há taxas para submissão, avaliação e eventual publicação do artigo.**

O JBP apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do ***International Committee of Medical Journal Editors*** (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e a divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Dentro desse contexto, o JBP adota a definição de ensaio clínico preconizada pela OMS, que pode ser assim resumida: "qualquer pesquisa que prospectivamente designe seres humanos para uma ou mais intervenções visando avaliar seus efeitos em desfechos relacionados à saúde. Tais intervenções incluem drogas, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, radiológicos, dispositivos, terapias comportamentais, mudanças de processos de cuidados, cuidados preventivos, etc.".

Estudos com humanos devem incluir, na seção de Métodos, a informação sobre a aprovação da Comissão de Ética Local ou Nacional, preferencialmente com o número de aprovação, e estar de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Estudos experimentais em animais devem estar alinhados com preceitos éticos.

Os autores garantem que os artigos submetidos ao JBP não foram publicados anteriormente e não estão sendo avaliados simultaneamente para a publicação em outro(s) periódico(s). O JBP utiliza o

programa ***Crossref Similarity Check*** (iThenticate) para a avaliação do grau de similaridade com artigos previamente publicados.

CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão de um autor em um manuscrito encaminhado para publicação só é justificada se ele contribuiu significativamente, do ponto de vista intelectual, para a sua realização. Fica implícito que o autor participou de pelo menos uma das seguintes fases: 1) concepção e planejamento do trabalho, bem como da interpretação das evidências; 2) redação e/ou revisão das versões preliminares e definitiva; e 3) aprovou a versão final.

A simples coleta e catalogação de dados não constituem critérios para autoria. Igualmente, não devem ser considerados como autores auxiliares técnicos que fazem a rotina, médicos que encaminham pacientes ou interpretam exames de rotina e chefes de serviços ou departamentos não diretamente envolvidos na pesquisa. A essas pessoas poderá ser feito um agradecimento especial. A contribuição de cada autor para o trabalho e eventuais agradecimentos devem constar da página de identificação *(title page)* obrigatoriamente (ver no item Página de Identificação). Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores.

Com exceção de trabalhos considerados de excepcional complexidade, a revista considera 10 o número máximo aceitável de autores para os artigos originais. No caso de haver um maior número de autores, enviar carta à Secretaria do JBP descrevendo a participação de cada um no trabalho.

ESPECIFICAÇÕES POR TIPO DE ARTIGO

Os manuscritos principais deverão ser submetidos em arquivo Word (.doc ou .docx).

Artigos originais

O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações (isto é, tabelas, quadros e figuras). Deve conter no máximo 6 ilustrações. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, (Agradecimentos e Contribuição dos Autores somente na title page) e Referências. A seção Métodos deverá conter menção quanto à aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados.

Séries de casos

As séries de casos deverão ser publicadas como artigos originais ou carta ao editor, seguindo suas especificações.

Artigos originais

O texto deve ter entre 2.000 e 3.000 palavras, excluindo resumo, referências e ilustrações (isto é, tabelas,

quadros e figuras). Deve conter no máximo 6 ilustrações. O número de referências bibliográficas não deve exceder 40. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, (Agradecimentos e Contribuição dos Autores somente na title page) e Referências. A seção Métodos deverá conter menção quanto à aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados a Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Nessa seção também deve haver descrição da análise estatística empregada, com as respectivas referências bibliográficas. Ainda que a inclusão de subtítulos no manuscrito seja aceitável, o seu uso não deve ser excessivo e deve ficar limitado às sessões Métodos e Resultados.

Cartas ao Editor

Constituem-se em contribuições originais contendo resultados preliminares, não ultrapassando 1.000 palavras e com não mais do que 10 referências bibliográficas e 1 ilustração.

PREPARO DO MANUSCRITO

Página de identificação *(Title page)*

Ela deve conter o título do trabalho, em inglês, o nome de todos os autores e das instituições as quais estão vinculados, endereço completo, inclusive telefone, celular e e-mail do autor correspondente e, se houver, nome do órgão financiador da pesquisa e identificação do protocolo de financiamento. O *Open Researcher and Contributor* ID (ORCID) de cada autor deverá ser fornecido. Para instruções sobre como obter o identificador ORCID, acesse **https://orcid.org/**. Devem-se incluir os locais onde o estudo foi realizado. Além disso, as informações sobre a contribuição de cada autor para o trabalho e eventuais agradecimentos devem constar aqui. Primeiro o item agradecimentos e depois, o item contribuição dos autores. Essas informações serão publicadas ao final do manuscrito, antes das referências. A página de identificação deve ser enviada como um arquivo a parte em Word, separado do manuscrito principal.

Resumo (*Abstract*)

Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada para os Artigos Originais e Meta-análises com os seguintes subtítulos: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando se tratar de Artigos de Revisão e Ensaios Pictóricos, o resumo não deve ser estruturado. Para Comunicações Breves, não deve ser estruturado nem exceder 100 palavras. O resumo deve ser escrito exclusivamente em inglês.

Descritores (*Keywords*)

Devem ser fornecidos de três a seis termos em inglês, que definam o assunto do trabalho, de acordo com os termos dos *Medical Subject Headings* (MeSH), disponíveis na homepage **http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.**

Corpo do texto

Com exceção das unidades de medidas, siglas e abreviaturas devem ser evitadas ao máximo, devendo ser utilizadas apenas para termos consagrados. Estes termos estão definidos na Lista de Abreviaturas e Acrônimos aceitos sem definição. Clique aqui (**Lista de Abreviaturas e Siglas**). Quanto a outras abreviaturas, o termo deve aparecer ao menos três vezes para que possa ser abreviado e sempre definido na primeira vez em que for citado - por exemplo, proteína C reativa (PCR). Após a definição da

abreviatura, o termo completo não deverá ser mais utilizado. Termos com palavras únicas não devem ser abreviados - por exemplo, tuberculose (TB).

Quando os autores mencionarem qualquer substância ou equipamento incomum, deverão incluir o modelo/número do catálogo, o nome da fabricante, a cidade e o país, por exemplo: "... esteira ergométrica (modelo ESD-01; FUNBEC, São Paulo, Brasil)" No caso de produtos provenientes dos EUA e Canadá, o nome do estado ou província também deverá ser citado; por exemplo: "... tTG de fígado de porco da Guiné (T5398; Sigma, St. Louis, MO, EUA)"

Tabelas, Quadros e Figuras (Ilustrações)

Tabelas, quadros e figuras devem ser apresentados em preto e branco. As ilustrações devem ser enviadas no seu arquivo digital original; tabelas e quadros em arquivos Microsoft Word e figuras em arquivos JPEG com resolução mínima de 300 dpi. Fotografias de exames, procedimentos cirúrgicos e biópsias nas quais foram utilizadas colorações e técnicas especiais serão consideradas para impressão colorida, sem custo adicional aos autores. As tabelas e figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos, de acordo com a ordem de citação no texto.

Legendas

Legendas deverão acompanhar todas as ilustrações. No caso de figuras (gráficos, fotografias, etc.), as legendas devem ser citadas logo abaixo da imagem e submetidas em arquivo Word. No caso de tabelas e quadros, as legendas devem estar no topo. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a suas citações no texto. Notas de rodapé devem ser incluídas da seguinte maneira: primeiramente, todas as abreviaturas e siglas definidas por extenso; detalhes e informações extras a respeito da ilustração com letras em sobrescrito - p.ex., [a]Valores expressos em n (%) -; e sinais tipográficos em sobrescrito (exceto *) para estatística - p.ex., *p < 0,05. Eis a sequência de uso desses sinais: *, †; ‡‡; ¶; §; ‖; and #.

Referências

Devem ser indicadas apenas as referências utilizadas no texto, numeradas com algarismos arábicos e na ordem em que foram citadas. Deve-se evitar a utilização dos nomes dos autores ao longo do manuscrito para referenciar partes do texto - utilize, ao invés, "um estudo" ou "um autor/um grupo de autores", por exemplo. A apresentação deve estar baseada no formato *Vancouver Style,* conforme os exemplos abaixo. Os títulos dos periódicos citados devem ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journals Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* disponibilizada no seguinte endereço: **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/**. Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima desse número, cite os seis primeiros autores seguidos da expressão et al.

Material suplementar

Material suplementar poderá ser acrescentado para artigos originais e de revisão, devendo ser submetido simultaneamente ao manuscrito principal como *Supplementary File*. Poderão ser incluídos dados complementares sobre metodologia e resultados, incluindo ilustrações e vídeos, que serão analisados pelos editores e revisores. Ilustrações acrescentadas ao material suplementar deverão ser numeradas como Tabela S1, Figura S1 e assim sucessivamente.