



Novas Estratégias Terapêuticas no tratamento da Asma

Artigo de Revisão

Mestrado Integrado em Medicina- Trabalho final

Autora: Margarida Soares Resendes

Orientadora: Dr^a Daniela Sofia Madama Santos da Silva

Coorientador: Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro

Área Científica de Pneumologia

Fevereiro 2021

Margarida Soares Resendes¹, Carlos Robalo Cordeiro^{1,2}, Daniela Sofia Madama Santos da Silva^{1,2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

²Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

(margarida_resendes@hotmail.com)

Os meus agradecimentos,

À Dr^a Daniela Madama, orientadora, e ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro, coorientador, por todo o seu empenho, disponibilidade, competência e rigor, sem os quais não teria sido possível a elaboração desta tese.

À minha família, que mesmo longe, me deu todo o apoio durante a realização deste trabalho e me ajudou em todos os aspetos que precisei durante este processo devendo dar mais ênfase aos meus pais, irmão e tia materna.

Aos meus amigos, por toda a ajuda prestada nesta nova etapa da minha formação académica.

A todos, muito obrigada.

Índice

Índice de tabelas e imagens:	4
Lista de Abreviaturas:	5
Resumo	6
Palavras-chave:	6
Abstract:	7
Key words:	7
Introdução:	8
Metodologia:	9
Discussão:	9
Diagnóstico:	9
Classificação:	9
Patofisiologia:	10
Tratamento:	12
Novos alvos terapêuticos:	14
Alvos biológicos:	14
Alvos alimentares:	20
Alvos de imunoterapia:	22
Novos Broncodilatadores:	22
Outros fármacos em estudo na área da asma:	25
Conclusão:	27
Referências bibliográficas:	31

Índice de tabelas e imagens:

Figura 1.....	12
Tabela 1.....	13

Lista de Abreviaturas:

- BET- Proteínas extra-terminais;
- BI(G)MED- Bio Immune(G)ene Medicine;
- BIGMUREG- *Bio Immune(G)ene Regulators*;
- BRD- Brodomínio;
- CVF- Capacidade Vital Forçada;
- DPOC- Doença Pulmonar e Obstrutiva Crónica;
- ECP- Proteína catiónica eosinofílica;
- EDN- neurotoxina derivada dos eosinófilos;
- EMA- Agência Europeia de Medicamentos;
- FDA- *Food and Drug administration*;
- FEV1- Volume expiratório forçado em 1 segundo;
- GINA- *Global Initiative for asthma*;
- IL- Interleucina;
- IL-4R α - Cadeia alfa do recetor da IL-4;
- IgE- Imunoglobulina E;
- LABA- Agonistas β 2 adrenérgicos de longa duração;
- LAMA- Anticolinérgico muscarínico de longa duração;
- miRNA- MicroRNAs;
- PRR- Padrão de reconhecimento de recetor;
- PAMP- Padrão Molecular associado a patogéneos
- SABA- Agonistas adrenérgicos β 2 de ação curta inalados.
- TSLP- Linfopoiétina estromal do timo;

Resumo:

A asma é uma doença inflamatória crónica que ocorre devido a uma hiperresponsividade das vias aéreas podendo obstruí-las e originar uma lesão usualmente reversível. As pessoas que padecem desta doença apresentam tipicamente episódios agudos designados por exacerbações. Estes caracterizam-se por dispneia, tosse, aperto torácico e perturbações a dormir, sendo estes mais frequentes de manhã ou à noite. Estes episódios podem ser de tal modo debilitantes que podem mesmo causar a morte.

Esta doença é extremamente prevalente existindo em cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, havendo uma maior predisposição nos países desenvolvidos. A taxa de mortalidade desta patologia tem vindo a diminuir desde de o início do século XXI, sendo um fator de risco a má adesão terapêutica. A percentagem de doentes que apresenta a forma mais grave é reduzida e ainda mais reduzida é a percentagem dos que não apresentam a patologia controlada. Contudo esses constituem a maioria dos gastos para o sistema nacional de saúde no âmbito da asma.

Estão a ser desenvolvidas novas terapêuticas com o intuito de melhorar o controlo da asma não só porque esta patologia é extremamente prevalente como já foi dito, como também há muitos casos em que o controlo pretendido não é atingido. Em muitos dos doentes em que se tal se verifica deve-se à má adesão terapêutica e à forma incorreta como usam o inalador.

As novas terapêuticas são cada vez mais dirigidas como é o caso dos alvos biológicos e imunoterapêuticos sendo nessas novas estratégias que este artigo de revisão se irá focar essencialmente.

Palavras-chave:

Asma; Fisiopatologia; Novas Terapêuticas; Qualidade de Vida; Adesão Terapêutica.

Abstract:

Asthma is a chronic inflammatory disease that occurs due to hyperresponsiveness of the airways and it can obstruct them and cause an injury that is usually reversible. People who suffer from this disease typically experience acute episodes called exacerbations [3, 20]. This disease is characterized by dyspnea, cough, chest tightness and sleep disturbances and is most frequent in the morning or at night. These episodes can be so debilitating that they can even cause death.

This disease is extremely prevalent existing in about 300 million people worldwide, with a greater predisposition in developed countries. The mortality rate of this pathology has been decreasing since the beginning of the 21st century, with poor therapeutic adherence being a risk factor. The percentage of patients with the most severe form is reduced and even more low is the percentage of those who do not have the pathology in a controlled stage. However, these constitute the majority of expenses for the national health system in the context of asthma.

New therapies are being developed with the aim of improving asthma control not only because this pathology is extremely prevalent as already mentioned, but there are also many cases in which the desired control is not achieved. In many the patients in whom this occurs, it is due to poor therapeutic adherence and the incorrect way in which they use the inhaler .

New therapies that are being studied have the aim to be increasingly trying to be more specific, as is the case with biological and immunotherapeutic targets, and it is in these new strategies that this review article will focus on.

Key words:

Asthma; Pathophysiology; New Therapeutics; Quality of life; Therapeutic Adherence.

Introdução:

A asma é uma doença que causa inflamação crónica pelo excesso de resposta inflamatória presente nas vias aéreas podendo obstruí-las, sendo esta lesão usualmente reversível de forma espontânea ou com recurso a tratamento [3, 22, 34, 37, 43, 45]. Em termos de sintomatologia caracteriza-se por múltiplos episódios de dispneia, tosse, aperto torácico e perturbações a dormir, sendo estes mais frequentes de manhã ou à noite [2,20, 26, 28, 32]. Estes episódios podem ser de tal modo graves que podem mesmo causar a morte [35,36, 39, 62].

Esta doença é extremamente prevalente sendo que em 2015 se estimou existirem 358 milhões de doentes em todo o mundo, havendo uma maior predisposição nos países desenvolvidos [1, 10, 20, 26, 41, 43]. Foi na década de 70 do século XX que o número de casos de asma começou a aumentar de forma exponencial atingindo um plateau entre 2000 e 2009 [1, 10, 20, 26, 44]. A taxa de mortalidade desta patologia tem vindo a diminuir desde de 2000, sendo que atualmente 5-10% dos asmáticos sofrem da forma mais grave [10, 16, 45, 46, 53, 57] e 17% não tem a doença controlada [16].

No entanto, a asma varia consoante os indivíduos, tanto na gravidade, como no mecanismo subjacente havendo várias terapêuticas e estudos relacionados com o seu tratamento [6,7, 8,18, 20, 63]. Por conseguinte, o objetivo terapêutico é que se atinja um bom controlo sintomático, sem alteração da vida diária da pessoa e que o risco de futuras exacerbações seja mínimo assim como a limitação do fluxo aéreo e os efeitos adversos da medicação efetuada [16, 39, 46, 63].

Assim, atualmente encontram-se em desenvolvimento inúmeras terapêuticas novas para esta doença não somente devido à sua imensa prevalência, como também a muito frequentemente não se atingir um controlo como o que era expectável [6, 15, 16, 29]. Muitos dos doentes em que se verifica um mau controlo, deve-se maioritariamente à sua má adesão terapêutica e à forma incorreta como usam o inalador [16, 31, 34, 37].

As terapêuticas que se encontram em progresso são cada vez mais dirigidas como é o caso dos alvos biológicos e imunoterapêuticos que podem incluir anticorpos monoclonais, recetores solúveis e citocinas geneticamente produzidas [6, 43]. É sobre essas novas estratégias que este artigo de revisão se irá focar essencialmente, de maneira a explicar algumas e o seu mecanismo de ação, de modo a identificar a respetiva relevância no tratamento da asma.

Metodologia:

Foi realizada uma pesquisa na base de dados da Pubmed e em bibliografia de relevo, utilizando os termos “*asthma*”, “*new treatment strategies in asthma*”, “*pharmacology in asthma*”, “*epidemiology in asthma*”, “*biologics in asthma*”, “*immunotherapy in asthma*”, nos últimos 7 anos, com seleção de artigos em Inglês e Português. Foram consultados alguns artigos retirados de referência dos anteriores. Desta pesquisa obteve-se 150 resultados dos quais se selecionou 64 artigos, tendo essa seleção por base o conteúdo do resumo, nomeadamente em termos de estratégias terapêuticas no tratamento da asma em adultos, que abordasse novas estratégias terapêuticas ou em fármacos recém aprovados e que propusesse uma perspectiva atualizada da patologia.

Discussão:

Diagnóstico:

O diagnóstico da asma na maioria das situações é feito através da junção de uma história clínica típica, de um exame físico compatível e por fim de uma espirometria da função respiratória [16, 20, 30]. Nesta última avalia-se a limitação do fluxo expiratório, havendo a necessidade de demonstração de reversibilidade após a toma de broncodilatadores [3, 20, 29] de mais de 12% e de 200 ml de melhoria no FEV1 (volume expiratório forçado em 1 segundo).

Classificação:

Relativamente à sua gravidade, a asma pode ser classificada como ligeira, moderada e grave [20, 40]. Na primeira os sintomas são pouco frequentes, ou seja, menos de 2 vezes por mês e sem sintomas noturnos nas últimas 4 semanas e agudizações no último ano [40]. Na moderada os sintomas já são mais frequentes, isto é, mais de 2 vezes por mês e/ou sintomas noturnos nas últimas 4 semanas [40]. Na asma grave surgem muitas exacerbações e consequentemente internamentos, sendo que os doentes necessitam de elevadas doses de corticosteroides inalados, agonistas β_2 adrenérgicos de longa

duração (LABAS) e/ou corticosteroides orais para manter o controlo da patologia, sendo que muitas vezes nem com esta medicação esse controlo é atingido [16, 17, 27, 28, 31].

Existem vários tipos de asma com diferentes endótipos e fenótipos [20, 52, 53]. Os endótipos são definidos pelo mecanismo molecular subjacente à patologia em questão e o fenótipo é a característica observável da patologia sem dar relevância ao mecanismo subjacente [20, 34, 37]. Quanto aos endótipos podem incluir a asma eosinofílica e neutrofílica, havendo doentes que exibem características de ambas, ou seja, têm uma asma mista granulocítica, enquanto que nos paucigranulocitos não há um aumento de nenhuma dessas células [8, 20, 22, 23, 24]. Relativamente aos fenótipos podem classificar-se em alérgica, não alérgica, associada à DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica), induzida pelo exercício físico, causada pela obesidade, induzida pela aspirina e induzida por infeções [20]. É também importante tentar entender os fatores de risco associados às exacerbações, devendo procurar evitar a exposição do doente a estes através da sua prevenção [4, 28, 29].

Patofisiologia:

Relativamente à patofisiologia da asma existem muitas células inflamatórias associadas [50, 60].

Em primeiro lugar, os alérgenos entram nas vias aéreas sendo os principais responsáveis pela disrupção do epitélio e pelo aumento da vascularização e edema da parede da via aérea, levando à hipertrofia e hiperplasia das vias aéreas [21, 26, 31, 45]. Para além disso, ativam macrófagos que ajudam na resposta inflamatória mediante a libertação de citocinas e outros mediadores inflamatórios [55].

As células epiteliais por sua vez respondem a este estímulo através da libertação de IL-8 (interleucina 8) que atrai neutrófilos [24, 60] e proteínas como a linfopoiétina estromal do timo (TSLP) [9, 22, 29, 33, 60]. Estas células são também um dos alvos principais dos corticosteroides, uma vez que são as principais responsáveis pela inflamação crónica nas vias aéreas, nomeadamente as células musculares lisas e os fibroblastos.

A TSLP é reconhecida pelas células dendríticas que atraem através da apresentação dos seus antígenos células Th2 (que são as células que predominam na asma de origem alérgica) para as vias respiratórias [6, 31, 33, 60, 61].

Os linfócitos Th2 são ainda estimuladas pela IL-33, que provem das células epiteliais, [33, 43, 45, 52, 57, 61] produzindo interleucinas IL-5 que aumentam o número e

atividade dos eosinófilos e IL-4 e IL-13 que aumentam a produção de IgE (fazem com que as células B passem de naive para células de memória e mudando a classe de imunoglobulinas de G para E) [5, 6,9, 57, 61].

Os eosinófilos são ativados numa fase mais tardia pela IL-5 e IgE sendo característicos na asma com células T2 elevadas [9, 50, 52, 61]. Estas células também libertam fatores de crescimento envolvidos no *remodelling* das vias aéreas e exacerbações da doença [9, 20, 27, 61].

Os mastócitos são ativados através do mecanismo dependente da IgE, libertando mediadores broncoconstritores (a histamina, prostaglandina D2, leucotrienos, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e neutrofinas) [9, 20, 43, 46, 61].

Os neutrófilos, que se encontram aumentados na expetoração e vias aéreas, existem maioritariamente na asma grave e nas exacerbações, podendo estar associados à asma resistente aos corticoides [8, 24, 30, 43]. Estes são ativados através da IL-8 produzida pelo epitélio das vias aéreas ou da IL-6 e IL-17 produzidas pelos linfócitos Th17 [34, 39, 55].

Na asma atuam inúmeros mediadores como as citocinas, as quimiocinas, fatores de transcrição, óxido nítrico e leucotrienos [6,9, 27]. No caso das citocinas estas podem ser pró-inflamatórias como as Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) provocando uma inflamação alérgica através da sua elevação [6, 9, 15, 18, 57], ou anti-inflamatórias encontrando-se baixas nesta patologia (IL-10 e IL-12). As quimiocinas presentes nesta situação são a eotaxina que atrai os eosinófilos e a TARC e MDC que atraem as células Th2. Os fatores de transcrição ou são pró- inflamatórios ou são mais específicos regulando a expressão de citocinas Th2 como o fator de células T ativadas e o GATA-3 (fator de transcrição de ação "trans" específico de células T) [9, 15, 35]. O óxido nítrico aumenta no ar expirado por asmáticos e encontra-se relacionado com a inflamação eosinofílica [9, 17, 28, 30] e associa-se à vasodilatação brônquica.

A ativação de todas estas células inflamatórias acima referidas origina stress oxidativo levando à produção de espécies reativas de oxigénio e estando associado à gravidade da asma podendo diminuir a resposta aos corticoides [47].

Todos os asmáticos possuem uma membrana basal espessada por fibrose subepitelial, que em casos mais graves essa fibrose pode mesmo provocar estreitamento irreversível.

Na asma encontra-se também presente angiogênese e vasodilatação, uma secreção aumentada de muco e a liberação de acetilcolina que leva a broncoconstrição reflexa [45, 46, 48, 55, 64].

Saliente-se que nesta patologia ocorre uma diminuição do FEV1 [17, 28], diminuição da sua relação sobre a capacidade vital forçada (CVF) e do pico de fluxo expiratório e um aumento da resistência das vias aéreas.

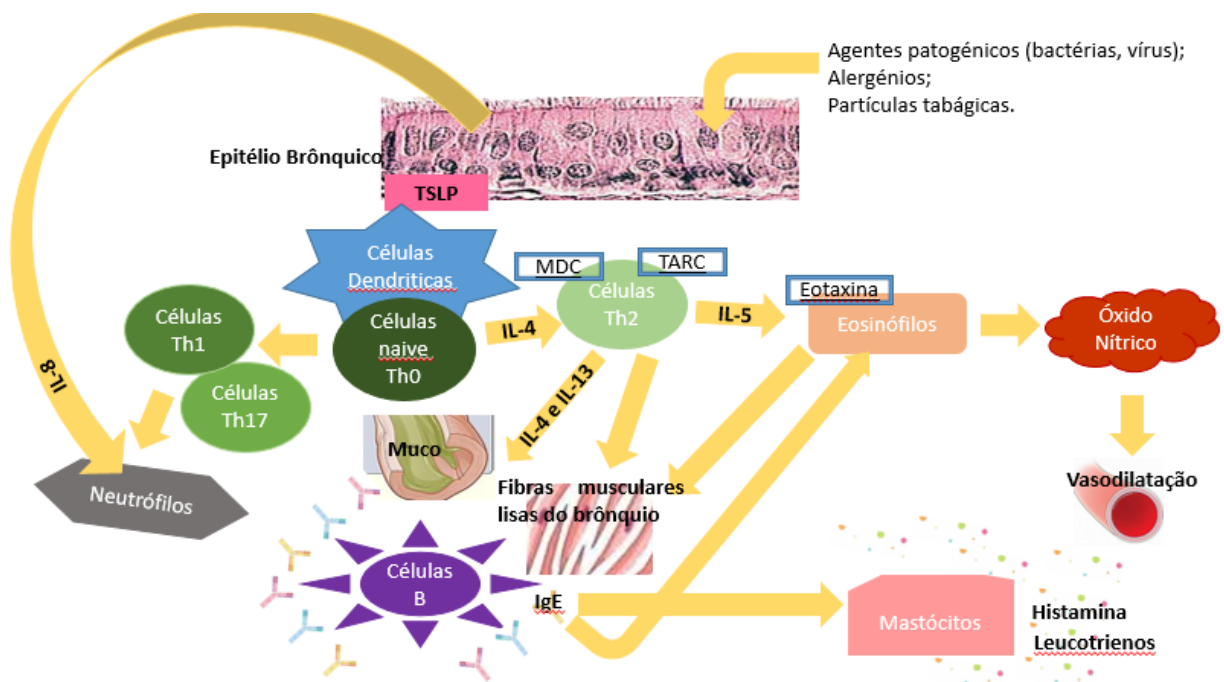


Figura 1. Via inflamatória presente na asma em que os alérgenos e outros fatores irritativos ao atingirem o epitélio levam a que este liberte IL-8 e proteínas TSLP (linfopietina estromal do timo). A IL-8 irá atrair neutrófilos e a TSLP é reconhecida pelas células dendríticas atraindo através da apresentação de antígenos células Th2 para as vias respiratórias. Estas últimas células produzem interleucinas IL-5 que aumenta o número e atividade dos eosinófilos e IL-4 e IL-13 que aumenta a produção de IgE (imunoglobulina E). Por sua vez ocorre a ativação de mastócitos que produzem inúmeros mediadores entre os quais a histamina e os leucotrienos. Ocorre uma estimulação das células musculares lisas por fatores de crescimento que levam a hipertrofia e hiperplasia nas vias aéreas. [5]

Tratamento:

Relativamente ao tratamento utilizado em primeiro lugar procura-se que o paciente evite os fatores irritativos que provocam as suas exacerbações como os alérgenos [4, 28, 29].

De seguida, deve-se tentar estabilizar as comorbilidades, proceder-se à vacinação com a vacina da Influenza e a anti-pneumocócica, abdicar de maus hábitos como o tabágico e tentar que o doente aumente a prática de exercício físico [34, 37, 43, 59].

Em termos de terapêutica farmacológica estabeleceu-se um controlo por degraus terapêuticos, variando consoante a gravidade da asma [34, 37, 43, 45].

No primeiro, a asma é considerada ligeira, sendo a terapêutica estabelecida de corticoide inalado em baixa dose com agonistas adrenérgicos β_2 de ação curta inalados (SABA) ou LABA em SOS [14, 32, 37, 40, 62, 63].

No segundo degrau, a asma ligeira apresenta mais de 1 fator de risco para exacerbações administrando-se corticoide inalado em baixa dose diariamente ou em segunda linha os antileucotrienos. Para alívio da terapêutica mantêm-se como a do 1º degrau. [40]

No terceiro degrau, a asma já é considerada moderada sendo que a terapêutica se baseia na junção de corticoide inalado em baixa dose em associação com um LABA em primeira linha. Em 2ª linha faz-se corticoide inalado isolado em dose intermédia ou em baixa dose associado com um antileucotrieno ou em baixa dose com metilxantina de libertação lenta.

Nos degraus 4 e 5 enquadra-se a asma grave cujo tratamento de 1ª linha engloba corticoide inalado em dose intermédia que pode ser aumentado para dose alta se não estiver controlado com LABA, sendo que como 2ª linha se administram corticoides em alta dose associados com anticolinérgico de longa duração (LAMA) ou corticoide inalado em dose média/alta com LABA com antileucotrieno (Tabela 1) [2, 17].

Degraus terapêuticos da Asma:	Terapêutica administrada:
1º	Feita apenas em SOS: <ul style="list-style-type: none">• Corticoide inalado em baixa dose + agonista adrenérgico β_2 de curta ação via inalatória;• Pode adicionar-se ou não formoterol.
2º	Feita diariamente: <ul style="list-style-type: none">• 1ª linha: Corticoide inalado em baixa dose diariamente podendo adicionar-se ou não o formoterol;• 2ª linha: Antileucotrienos. Feita em SOS:

	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoide inalado em baixa dose + agonista adrenérgico B2 de curta ação via inalatória; • Pode adicionar-se ou não formoterol.
3º	<p>Feita diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha: Corticoide inalado em baixa dose + LABA; • 2ª linha: Corticoide inalado isolado em dose intermédia/ em baixa dose + antileucotrieno / em baixa dose com metilxantina de libertação lenta.
4º	<p>Feita diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha: Dose média de corticosteroides + LABA; • 2ª linha: Corticoide em dose média + antileucotrieno.
5º	<p>Feita diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1ª linha: Corticoide em dose alta + LABA. • 2ª linha: Corticoide oral em baixa dose.

Tabela 1- Tratamento utilizado atualmente dividido em degraus para a asma [2].

Novos alvos terapêuticos:

Existem inúmeras estratégias terapêuticas que estão a ser estudadas atualmente de forma a melhorar o controlo dos doentes asmáticos, tendendo estas a ser cada vez mais direcionadas e específicas a certos doentes de acordo com a classificação de asma com que foram diagnosticados.

Alvos biológicos:

Estes encontram-se a ser explorados por serem mais dirigidos, não havendo ainda suficientes disponíveis no mercado que permitam uma correta seleção consoante o paciente [10, 44]. No entanto, a resposta de cada indivíduo varia, podendo não haver

qualquer resposta, ou diminuir o número de exacerbações, mas não melhorar a função pulmonar [15].

Benralizumab: É um anticorpo monoclonal dirigido contra a cadeia alfa do recetor da IL-5, inibindo a sua sinalização independentemente da presença ou não do ligando [10,16, 17, 20]. Este é um excelente fármaco, já que é específico aos eosinófilos e basófilos, sendo específica a depleção e a citotoxicidade mediada das células em questão [10, 27, 28, 61], ocorrendo esta na medula e quase por completo na expetoração (90%) e tecidos (96%) [10, 52]. Já foram efetuados estudos de fase I e II que revelaram excelentes resultados e ainda que baixava biomarcadores inflamatórios como a proteína catiónica eosinofílica (ECP) e a neurotoxina (EDN) [10, 27, 33]. Este fármaco pode ainda reduzir a expressão de genes associados aos eosinófilos e basófilos como o CLC, IL5-R alfa e PRSS33, genes de sinalização de imunocomplexos como FCER1A, genes do recetor acoplado à proteína G (HRH4, ADORA3, P2RY14) e genes imuno relacionados como o ALOX15 e OLIG2 [10]. Os ensaios clínicos de fase III efetuados demonstraram eficácia em pacientes com asma superior a 300 eosinófilos / μ L no sangue, apesar do seu mecanismo de ação ser independente dos níveis de IL-5 que podem aumentar durante as exacerbações [43, 44, 45, 56, 61]. Deste modo, estudos como o SIROCCO e CALIMA revelaram um aumento do FEV1 e diminuição das exacerbações, sendo que o ZONDA revelou para além deste último também uma redução na dose administrada de corticosteroides orais, havendo mesmo casos em que foram eliminados da posologia [10, 28, 33, 34]. Há contudo preocupações em reações adversas por este fármaco baixar os níveis de eosinófilos no sangue e na medula óssea [10]. Contudo estudos como o CALIMA [11, 28] e o SIROCCO [12, 28, 52] revelaram uma baixa percentagem de reações adversas, não sendo estas muito graves [10] (cefaleia, faringite, artralgia, reações de hipersensibilidade que incluíam o choque anafilático e tosse) [16, 17, 27]. A sua dose é fixa de 30 mg por via subcutânea com intervalo de doses de 8 semanas [15,16, 23, 34, 44], sendo que o seu efeito se mantém por 12 semanas e que estudos com esse intervalo de tempo denotaram diminuição dos eosinófilos na expetoração e sangue [28]. Foi aprovado em 2017 pela FDA (*Food and Drug administration*) como tratamento de manutenção complementar em pacientes com mais de 12 anos com asma grave ou do tipo eosinofílico [34].

Mepolizumab: É um anticorpo monoclonal humanizado que tem como função bloquear a interleucina IL-5 [10, 15,16, 17, 20]. Este demonstrou eficácia em estudos como o PREDICTUMAB em pacientes com mais de 150 eosinófilos por μ litro de sangue [15, 22, 61]. A sua dose é fixa de 100 mg por via subcutânea que deve ser administrada de 4 em 4 semanas [15, 16, 17, 22, 23]. Esta via é mais benéfica, tendo sido comprovada por

estudos como o de *Ortega et al* descobriu que a administração deste fármaco por via intravenosa baixavam as exacerbações em 47%, sendo que a via subcutânea baixava em 53% tendo ambos sido comparados ao placebo [27]. Foi então verificada a capacidade deste fármaco também em melhorar a FEV1, o pico de fluxo expiratório e baixar a contagem de eosinófilos tanto no sangue como na expectoração [27]. Este medicamento também melhorou os valores preenchidos pelos asmáticos no Questionário do Controlo da Asma e no Questionário Respiratório de *St George* [27]. O Mepolizumab consegue ainda baixar a expressão de componentes da membrana essenciais na mucosa das vias aéreas como o lumican, o tenascin e o procolageneo III, baixando o *remodelling* do tecido. Em termos de reações adversas revelou cefaleias, reações no local da injeção, dor de costas, fadiga, reações de hipersensibilidade, já foi descrito o surgimento de herpes após a sua administração e deve considerar-se a vacina contra a varicela antes do tratamento [17, 22, 27, 52]. Foi aprovado pela FDA em 2015 em pacientes com mais de 12 anos e pela EMA (agência europeia de medicamentos) em crianças com mais de 6 anos [34, 39, 56, 57].

Reslizumab: É um anticorpo monoclonal humanizado contra a interleucina IL-5 [43, 44, 45, 46] que demonstrou eficácia e segurança em pacientes com mais de 400 eosinófilos por µlitro de sangue [15,17, 61] em estudos como o DBRPC e o *Corre net al.* que revelaram que níveis de eosinófilos inferiores não trouxeram resultados significativos. Outros autores como o *Bjermer et al.* e o *Castro et al.* mostraram uma melhoria no FEV1, na capacidade vital forçada e no fluxo expiratório forçado em 25%-75% no volume pulmonar e melhoria no score do Questionário de Controlo da Asma e de Qualidade de Vida [27]. A sua dose é 3 mg/kg por via intravenosa que deve ser administrada a cada 4 semanas [15, 17, 22]. Os efeitos adversos mais comuns identificados são: agravamento da asma, infeção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, cefaleias, influenza e náuseas [17, 27, 52]. Contudo estudos revelaram mais efeitos adversos no grupo de placebo e reações de hipersensibilidade como choque anafilático foram identificados em 0.3 % dos doentes e algumas reações no local de infusão [17, 43, 57]. Foi aprovado em 2016 pela FDA para adultos com asma severa [34, 52].

Nestes 3 fármacos acima referidos verificou-se em estudos de fase II e III que melhoravam FEV1, baixavam a quantidade de exacerbações [10, 15, 16, 17, 22] e tornavam possível baixar a dose de corticosteroides orais [27, 33, 43, 53]. Nos doentes com asma de início após os 40 anos, ainda havia muitas exacerbações, rinosinusite crónica e com pólipos nasais [15]. Não há muitos estudos que comparem a eficácia entre eles [10,15] e é recomendado iniciar-se terapêutica contra as infeções helmintas

antes da sua administração, já que em teoria levam a disseminação de infecções parasitárias [16].

Dupilumab: É um anticorpo monoclonal que bloqueia a cadeia alfa do recetor da IL-4 (IL-4R α) afetando a IL-4 e a IL-13, sendo que estudos de fase III demonstraram grande eficácia na asma moderada e na grave, diminuindo as exacerbações e o uso de corticoides [15, 20, 22, 33]. Este medicamento tem como biomarcadores mais de 300 eosinófilos por μ L de sangue e/ou mais de 3% de eosinófilos na expetoração [22, 43, 58] tendo sido demonstrado em estudos de *Wenzel et al.* reduções de 87% nas exacerbações. Em termos de efeitos, este não baixa os níveis dos eosinófilos no sangue, mas sim os níveis de IgE e de óxido nítrico expirado [15]. Deve ser administrado a cada 2 semanas na dose de 300 mg em via subcutânea [15, 22]. Este foi aprovado pela FDA em 2017 em pacientes com asma moderada a grave com idade superior a 12 anos.

Estes fármacos biológicos devem ser administrados ao longo de 4 meses antes de se prolongar o tratamento para 1 ano de modo a saber se manter a terapêutica trará algum benefício ao doente [25]. Existem outros fármacos que se encontram em desenvolvimento que visam ter como alvos citocinas e como tal interferindo em todo o processo inflamatório da asma [15].

Lebrikizumab: é um anticorpo monoclonal contra a IL-13 que demonstrou inicialmente uma melhoria na FEV1 na asma não controlada, contudo ensaios clínicos de fase III não revelaram redução das exacerbações sendo por isso descontinuado [22, 34, 45, 46, 53].

Tralokinumab: é um anticorpo monoclonal contra a IL-13 que nos estudos não revelou baixar as exacerbações, nem melhorar a função pulmonar em pacientes com asma não controlada, tendo os estudos sido descontinuados [22, 26, 34, 53, 56].

Tezepelumab: É um anticorpo monoclonal que atua contra a TSLP, em estudos de fase 2 demonstraram uma redução das exacerbações, eosinófilos sanguíneos, IgE plasmático e fração expiratória de óxido nítrico e melhoria no FEV1 [15, 22, 26, 31, 33]. Mostrou como reações adversas eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, infecções de pele e Síndrome Guillain- Barré [22, 43]. Encontra-se agora em estudos de fase III com doentes adultos com asma moderada a grave não controlada, esperando-se resultados em 2021 [15, 33].

A IL-33 encontra-se a ser investigada em estudos de fase II para possível alvo terapêutico no futuro no que respeita ao anticorpo ANB020 e em fase I em relação ao anticorpo REGN3500 [34].

Os anticorpos biespecíficos são outra classe de alvos biológicos que se encontram sobre estudo, sendo que estas moléculas se caracterizam por reconhecer 2 epitopes diferentes podendo afetar várias vias simultaneamente [15]. Assim encontra-se em estudo um anticorpo neutralizador para IL-4R α /IL-5 (fase de ensaios pré-clínicos), para IL-13/TSLP e anti-IL-13/IL-17 que pode ser um possível alvo para doentes com muita inflamação provocada por eosinófilos e neutrófilos [15].

SB010: é uma enzima de DNA que por via inalatória tem como alvo a GATA-3 [15, 33]. Este tem mostrado eficácia a inibir a resposta da asma moderada alérgica, tendo sido associada a uma baixa dos marcadores inflamatórios do tipo 2 [15]. Este demonstrou em estudos baixar a quantidade de eosinófilos presentes na expetoração e não mostrou diferenças relativamente às reações adversas quando comparado ao placebo [33]. Não houve alterações relativamente à FeNO [33].

Brodomínio (BRD): é um domínio de uma família de proteínas que reconhece resíduos de acetil-lisina, como os presentes nas caudas das histonas, podendo funcionar como leitor da transcrição de genes [21, 65]. Da família do BRD e das proteínas extra-terminais (BET) são melhor conhecidas e descritas nos mamíferos a BRD 2, BRD3, BRD4 e BRDT [21, 65]. Os estímulos pró-inflamatórios provocam a reprogramação da transcrição através da acetilação das lisinas nas proteínas histonas [21, 65]. Ao haver um inibidor dessas proteínas, vai impedir a transcrição desses genes alvo, pois compete com o brodomínio pela ligação acetil-lisina [21, 65]. Alguns estudos demonstraram que os inibidores BRD inibem a proliferação das células musculares lisas das vias aéreas e evitam que haja produção de citocinas pró-inflamatórias por essas células lisas [21, 65]. Encontram-se atualmente inibidores BET em ensaios pré-clínicos [21, 65].

Relativamente à via que não é causada pelas células Th2 não tem havido alvos biológicos eficazes por esses pacientes serem muito heterogéneos, contudo um ensaio clínico com um anticorpo anti IL-17 encontra-se em investigação [15].

Brodalumab: é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à subunidade A do recetor da IL-17 inibindo a sinalização tanto da IL-17 como da IL-25 [34, 44]. Em estudos de fase II com adultos com asma moderada a severa que tinham elevada reversibilidade com o uso dos broncodilatadores ocorreu uma melhoria nos inquéritos do controlo desta doença [34]. Contudo não foram verificadas outras melhorias [34, 44, 56].

Navarixin: é um antagonista do recetor β da IL-8 (CXCR2) que reduz os neutrófilos tanto na corrente sanguínea como na expetoração e tende a melhorar o controlo avaliado no Questionário do Controlo da Asma [34]. Contudo, este não tem revelado melhorias na FEV1 [34].

Imatinib: é um inibidor do fator das células estaminais e do seu recetor KIT que são essenciais à homeostasia dos mastócitos [34]. Estudos randomizados com placebo e duplamente cegos verificaram que este fármaco inibia os mastócitos e conseguia baixar a hiperresponsividade presente na asma quando comparado ao placebo [34]. Encontram-se atualmente mais estudos em desenvolvimento neste medicamento e em outros inibidores de tirosinas cinase [34].

Outra classe que não é formalmente considerada como alvos biológicos são as drogas produzidas por células vivas que têm potencial para constituir terapêuticas para a asma [15].

Fevipriant: é um fármaco que atua como antagonista seletivo reversível do recetor da prostaglandina D2 (que é expressa em células imunes como as Th2 e eosinófilos), este é administrado em via oral [15, 22, 33, 43, 53]. Os estudos de fase II mostraram eficácia através da melhoria da função pulmonar na asma moderada e grave com mais de 2% de eosinófilos na expetoração [15, 22, 26] tendo um efeito direto na redução do musculo liso brônquico [43]. Tem como reações adversas eventos cardiovasculares e cerebrovasculares e infeções helmintas e virais [22]. Atualmente encontram-se 2 estudos de fase III em curso, em doentes com asma não controlada com terapia *standard*, o LUSTER-1 e LUSTER-2 para determinar a eficácia e segurança deste fármaco contra o placebo [26].

Timapirant: é um antagonista da prostaglandina D2 que em estudos de fase II tem mostrado uma melhoria no FEV1 e na qualidade de vida, tendo as mesmas reações adversas que o fevipriant [22, 26].

Setipipitrant: antagonista da prostaglandina D2 que demonstrou pouca eficácia clínica tendo os estudos sido descontinuados [26].

ARRY-602: é um antagonista da prostaglandina D2 que nos estudos em fase II revelou que para pacientes com Th2 elevados melhorou o FEV1, o controlo e a qualidade de vida destes doentes [22].

Os inflammasomas são complexos de multi-proteínas que se formam após o reconhecimento de sinais inflamatórios por proteínas da família de NLRP [65]. Estas são componentes do sistema imunitário presentes nos macrófagos que funcionam como um recetor de reconhecimento padrão (PRR) que reconhece padrões moleculares associados a patogéneos (PAMPs) [65]. O NLRP3 é o membro desta família mais estudado tendo sido recentemente descoberto sendo que o aumento da sua expressão em pacientes com asma grave se associa a um maior número de neutrófilos e pior

controle da doença [65]. Autores como o *Bernard et al.* demonstraram que em modelos animais de ratos com déficit de NLRP3 tinha menor eosinofilia na inflamação das suas vias aéreas e menos produção de muco quando comparado ao rato *wild-type* [65]. Estes resultados coincidiram com outro estudo em que se verificou que no rato com supressão de NLRP3 havia um decréscimo tanto no número de eosinófilos como no de neutrófilos presentes no fluido bronco-alveolar [65].

Os micro-RNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificante que regula a nível pós-transcricional a expressão genética, sendo que a sua disfunção está associada a diversas patologias entre elas, a asma [65]. O miRNA- 21 tem mostrado estar sobregulado no tecido pulmonar dos modelos de ratos com asma induzida, sendo a sua expressão mais pronunciada nos macrófagos e células dendríticas [65]. Estudos como o *Lu et al.* revelaram que os ratos com níveis desse miRNA suprimidos tinham menos inflamação de origem eosinofílica e aumento da resposta por Th1 tendo um importante papel na asma resistente a corticosteroides via experimental [65].

Existem inúmeros problemas ainda presentes com os alvos terapêuticos biológicos nomeadamente ainda não existir nenhum biomarcador adequado que consiga inibir a via inflamatória principal dos doentes [15]. Estes fármacos ainda se encontram na fase de ensaio clínico, não havendo ainda uma definição de resposta a essa terapêutica nesses pacientes para avaliar do seu sucesso. Também se deve questionar se administrar igual quantidade de medicamento a todos os pacientes será o mais adequado, já que pode haver subtratamento em alguns doentes e noutros sobretratamento. Para além disso, ainda não está definido como orientar pacientes que não respondem ou o fazem apenas parcialmente aos biológicos anti- IL-5 ou aos anti IL-4/IL-13 que podem ter inflamação provocada por outras vias que não são alvo dessa terapêutica.

Alvos alimentares:

Outro alvo terapêutico que se encontra em estudo é na área da alimentação com os prebióticos que são ingredientes alimentares que melhoram a saúde do ser humano através da alteração da colónia microbiota. Ora, o nosso intestino é um ecossistema complexo onde existe inúmeras interações entre o microbiota, os nutrientes e as células hospedeiras [65]. Esse microbiota tem muita importância a nível do sistema imunitário afetando-o a nível sistémico podendo mesmo chegar ao pulmão devido à comunicação

de uma mucosa partilhada com o sistema imunológico, à hematopoiese, penetração de metabolitos dos agentes patogénicos ou de ligandos para a circulação [65]. Ao haver um compromisso da integridade da mucosa intestinal pode ocorrer a disseminação tanto de agentes patogénicos como dos seus metabolitos que chegam ao pulmão provocam respostas inflamatórias podendo originar por exemplo, as exacerbações características da asma [65]. Foi recentemente descoberto ainda que antigénios administrados pela via nasal poderiam ser encontrados na mucosa intestinal elevando ainda mais a importância de entender a comunicação entre estes dois sistemas [65].

Há uma grande associação clínica entre a disbiose intestinal e a asma, especialmente na grave associada a resistência de corticosteroides, sendo a IL-17 um importante mediador na asma e que é muito utilizado para eliminar agentes patogénicos [65]. Deste modo, ao ocorrer uma perda na diversidade microbiana intestinal pode haver uma supressão das respostas da IL-17 ou de outros mecanismos essenciais para a eliminação de patógenos [65]. Assim sendo, há uma estimulação das células epiteliais das vias aéreas com o intuito de aumentar a produção dessa interleucina [65].

MRx0004: é um tipo de microbiota intestinal bacteriana que ao ser administrado oralmente reduz a inflamação característica da asma grave no modelo animal de rato através da redução do influxo eosinófilo [65]. Estudos como o *Durack et al.* estudaram a relação entre a disbiose intestinal e a predisposição para o desenvolvimento da asma em crianças [65].

Inulina: É um oligossacárido como a frutose que existe em alimentos como a batata doce e em plantas com maior quantidade de fibras que são consumidas com bastante frequência em tribos como a Yanomami [13]. Este povo apresenta pouca prevalência de patologia alérgica como a asma [13]. Assim pessoas com 7 dias de tratamento da asma que possuíam esse microbioma, que é influenciado pela alimentação, pretendia-se que conseguissem benefícios nos parâmetros clínicos da patologia e modificações imunológicas favoráveis [13]. Estudos placebo controlados- placebo revelaram uma diminuição de eosinófilos na expectoração de indivíduos suplementados com a inulina [13]. Resta saber se a intervenção a curto prazo com esta fibra é suficiente para revelar resultados sustentáveis [13].

Estes estudos efetuados na área de microbiota para o tratamento da asma têm que aprofundar mais a sua eficácia, sendo que esta é influenciada por inúmeros fatores como o fenótipo desta respiratória e genética do doente em questão [65].

Alvos de imunoterapia:

A terapia de Bio Immune(G)ene Medicine (BI(G)MED) descobriu novas moléculas biológicas auto reguladoras que se podem tornar terapêuticas [18]. Estas mostram a capacidade de promover mecanismos fisiológicos e imunogénicos auto-reguladores e reestabelecer a homeostasia a níveis genómico, proteómico e celular [18]. Ora a terapêutica em questão é a imunoterapia sublingual tendo-se criado no estudo de *Gilbert Gladly* fórmulas que precisam de ter por base um perfil proteico sanguíneo para verificar o estado imunológico do paciente seguida de uma tipagem linfocitária [18]. A análise de agentes patogénicos por testes serológicos assim como o nível da imunoglobulina E são essenciais tendo como o objetivo identificar possíveis alergénios envolvidos no desencadear das exacerbações [18]. Após um diagnóstico clínico e biológico é possível escolher o protocolo mais adequado da BI(G)MED que pode ter vários alvos como células pertencentes ao sistema imunológico, ou patogéneos encontrados nos testes serológicos [18]. Esta terapêutica tem por base de aplicação a nanoterapia que consegue transportar uma substância ativa para onde esta deve atuar no organismo de modo a ser mais eficaz e a ter menos efeitos adversos [18, 49]. A BI(G)MED desenvolveu nanovetores que se denominam de xylitol glóbulos, sendo administrados na via sublingual de modo a atingir as estruturas imunológicas da faringe de forma mais rápida [18]. Assim sendo, no estudo selecionado foram utilizadas 5 *Bio Immune(G)ene Regulators* (BIGMUREG) que melhoram a asma, preparados com esta tecnologia nanobiológica [18]. Estas demonstraram uma estabilização e atraso na progressão dos processos inflamatórios brônquicos presentes na asma [18]. Mostraram também ser seguros e inócuos de efeitos adversos, permitindo uma redução ou até mesmo supressão na dosagem da toma dos corticosteroides orais nos doentes com asma crónica prevenindo os seus efeitos a longo prazo [18].

Novos Broncodilatadores:

A Swystun et al. Trial criou um novo broncodilatador denominado de S1226 formado pela mistura de dióxido de carbono, surfactante sintético nebulizador (perfluron) que tem mucólito e propriedades anti-inflamatórias [19]. Num estudo em fase II revelou que em pacientes com asma moderada alérgica uma dose era segura, bem tolerada e produzia broncodilatação após a broncoconstrição provocada pelo alergénio [19]. Os efeitos

adversos detetados foram relacionados com a nebulização e não com o S1226 propriamente sendo eles: tonturas, ansiedade e desconforto torácico [19]. Este novo broncodilatador revelou uma melhoria na FEV1 com o tempo, nos níveis de saturação de oxigénio, em comparação ao placebo [19].

Outros broncodilatadores em estudo são os antagonistas dos recetores muscarínicos como é o caso dos LAMAs, sendo o triotropium o único aprovado para o uso na asma, havendo portanto interesse em desenvolver mais broncodilatadores deste tipo [64]. Esse grupo de fármacos tem como mecanismo de ação bloquear o recetor muscarínico de acetilcolina M₃. Este é um dos recetores mais expressos especialmente nas vias aéreas periféricas e nos vasos que as irrigam e um importante mediador na secreção de muco [64]. Ora, nas vias aéreas periféricas não há inervação vagal, sendo estes recetores ativados pela acetilcolina diretamente libertada pelas células epiteliais, já que estas expressam colina acetil transferase em resposta a um estímulo inflamatório [64]. Ao ser ativado o recetor M₃ irão aumentar os níveis de cálcio intracelular levando à contração do músculo liso da via aérea, logo fármacos que atuem como antagonistas desse recetor vão evitar que tal aconteça [64]. O papel deste neurotransmissor na asma é muito importante já que este é relevante para o aumento do tónus vagal, broncoconstrição e hiperresponsividade das vias aéreas [64]. A acetilcolina ao interagir com os seus recetores cria pró-inflamação, efeitos proliferativos e prófibróticos [64].

Deste modo, os LAMA tem efeitos muito benéficos nesta doença devendo ser administrados com os corticosteroides de modo a aumentar o relaxamento dos brônquios de médio e pequeno calibre [64]. Os LAMAs são terapêuticas que devem ser exploradas quer antes dos corticoides como dos biológicos [64].

Existem atualmente LAMAs usados no tratamento da DPOC como o brometo de glicopirrônio e o brometo de umeclidínio [64].

Este primeiro medicamento já há à algum tempo como broncodilatador de longa ação que melhora a função pulmonar após a prática de exercício físico e protege contra o broncoespasmo induzido pela metacolina em doentes com asma [64]. Tem-se procurando nos últimos anos realizar estudos a relacionar o glicopirrônio com esta patologia, havendo estudos a comparar este fármaco na dose de 50 µg por via de broncodilatador com pó seco com o tritropium Respimat 5 µg [64]. A população em estudo foi um pequeno grupo de pessoas com asma moderada que foram avaliadas por 168 horas e cujos resultados mostraram que o glicopirrônio era mais eficaz 1 hora pós tratamento [64]. Este conseguia assim reduzir o FEV1 em 20%, contudo o tritropium fornecia mais proteção a partir das 24 horas [64]. Outro estudo de fase II e III procurou

avaliar o glicopirrônio em 2 doses diferentes (25 µg e 50 µg) sendo administrado da mesma forma durante 1 semana [64]. Quando comparado a pacientes administrados com corticosteroides inalados e LABAs este fármaco demonstrou resultados favoráveis tanto no que toca ao FEV1 como ao seu perfil de segurança, não tendo esses estudos ainda sido publicados [64]. Ainda foi realizado mais um estudo de fase II onde foram utilizadas várias doses diferentes para avaliar a segurança e eficácia em doentes com asma leve a moderada [64]. Os melhores resultados foram avaliados com a dose de 28.8 µg, tendo sido todas as doses toleradas e tendo ocorrido um aumento novamente no FEV1, pequenas reduções no Questionário de Controlo da Asma e no uso da medicação de alívio sintomático [64]. Estudos de fase III como o TRIMARAN e o TRIGGER mostraram que a adição do glicopirrônio 10 µg à associação de 100 µg de dipropionato de beclometasona e 6 µg de formoterol melhorava novamente a função pulmonar e reduzia as exacerbações [64]. O estudo de fase III de Platinum que apresenta dois ensaios clínicos: o IRIDIUM e o ARGON pretendem usar a terapêutica tripla de furoato de mometasona com indacaterol e glicopirrônio [64]. Assim, o primeiro estudo irá compará-la com o furoato de mometasona com indacaterol e no segundo estudo com a junção de salmeterol com flucatisona e tiotrópio [64]. Os seus resultados ainda não foram divulgados, contudo sabe-se já que no caso do IRIDIUM a junção com glicopirrônio apresenta-se como mais eficaz no que toca ao aumento do FEV1 e no ARGON em reduzir as exacerbações após as 26 semanas [64].

No brometo de Umeclidínio já há alguns estudos que abordaram os seus efeitos na asma, sendo que o primeiro mostrou alterações significativas no pico de FEV1 que não dependiam da dose [64]. No segundo estudo em que se pretendia comparar grupos com furoato de fluticasona com brometo de umeclidínio e furoato de fluticasona sozinho revelou os mesmos resultados, havendo mais eficácia em doentes com uma obstrução fixa [64]. Em um estudo de fase IIB mostrou-se que a adição de umeclidínio melhorou o FEV1 e o FEV1 3 horas após a toma em doentes com obstrução aérea reversível que tomavam diariamente corticosteroide inalado [64]. Um estudo Japonês que associava este LAMA com o furoato de flucatisona e vilanterol uma vez por dia em doentes com asma- DPOC mostrou mais uma vez melhoria no FEV1 [64]. Por último, o estudo CAPTAIN que avalia pacientes asmáticos não controlados que recebem num inalador a tripla terapia de furoato de flucatisona com umeclidínio com vilanterol e os compara a doentes cuja administração era sem o umeclidínio demonstrou que o primeiro grupo apresentava melhoria do FEV1 e uma redução não estatisticamente relevante das exacerbações [64].

Existem novos LAMAs em desenvolvimento como é o caso do revefenacin que se encontra em investigação como solução nebulizadora [64]. Este é seletivo com elevada afinidade para os recetores muscarínicos de acetilcolina, sendo esta cinética funcional para M₃, tendo baixa exposição sistémica [64]. Atualmente não existem estudos deste fármaco para a asma, tendo já sido aprovado pela FDA para o uso em doentes com DPOC [64].

Outros antagonistas como o V0162, AZD8683, AZD9164, brometo de bencicloquidínio e CHF 5407 estão em desenvolvimento [64]. O primeiro apresenta elevada afinidade para o recetor M₃, mostra um padrão complexo de ligação com compartimentos da membrana e é um anticolinérgico antihistaminico [64]. O AZD8683 apresenta o perfil biológico pretendido e boas propriedades farmacológicas [64]. O AZD 9164 tem boa duração de ação em conjunto com poucas reações adversas sistémicas [64]. O brometo de bencicloquidínio é um antagonista para os recetores M₃ que demonstrou diminuir a produção de muco, de citocinas de Th₂, de eosinofilia pulmonar e de hiperresponsividade em ratos com asma [64]. O CHF 5047 mostrou uma longa duração de atividade antibroncoespástica com pouca dissociação do M₃ [64]. Contudo, não há nenhum estudo recente que demonstre resultados com a asma [64].

Outra forma de melhorar os LAMAs seria aperfeiçoar a tecnologia inalatória, podendo recorrer-se para isso a nanopartículas que teriam mais a eficácia, já que conseguiriam passar a fibrose subepitelial e libertar o medicamento no local pretendido [64]. Estão a desenvolver-se nanopartículas entre 1- 100 nm, sendo que estudos em modelos experimentais com asma verificam excelentes respostas terapêuticas [64]. Um exemplo disso é a melhor a eficácia do salbutamol usando essa técnica por exemplo durante o broncoespasmo e da atropina que melhora a hiperreatividade da via aérea e o *remodeling* na asma crónica [64]. Esta técnica tem como alvo direto os pulmões sendo confirmado isto através de um estudo de biodistribuição de imagem in vivo [64]. Este demonstrou que a retenção de atropina era maior nos pulmões sob a forma de nanopartículas do que na forma de pó [64].

Outros fármacos em estudo na área da asma:

Os macrólidos são geralmente usados como antibióticos contudo também se começa a fazer notar como um agente anti-inflamatório com análogos como a claritromicina fazendo baixar a concentração de IL-8 e de neutrófilos melhorando a qualidade de vida

[24, 30, 46, 65]. A azitromicina também tem mostrado uma redução nas exacerbações da asma neutrófilica e demonstra uma melhoria na qualidade de vida, reduz as exacerbações e baixa as infecções respiratórias que requerem antibioterapia [24, 44, 46, 63, 65].

Cromoglicato e o nedocromil são fármacos com poucos efeitos adversos que podem ser usados como substitutos para o tratamento da asma resistente com muita tosse [30]. Contudo já não são recomendados pelas guidelines da GINA (Global Initiative for asthma) [30]. Essa medicação pode prevenir broncospasmos induzidos por ácaros e melhorar exacerbações induzidas por exercício físico [30]. Estudos à mucosa brônquica mostraram que usando o cromoglicato ocorreu uma redução das células inflamatórias como eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos [30]. Contudo resta saber se este fármaco tem melhores resultados com a asma resistente do que com a normal e que efeitos terá na asma neutrofilica [30]. O estudo de Mirsadrae M, et al. demonstrou que o cromoglicato conseguia não só reduzir a tosse como aumentar o score do teste de controlo da asma, e outros sintomas respiratórios como a dispneia, sintomas noturnos, produção de expectoração, expectoração e FeNO [30].

Conclusão:

A asma é uma doença bastante prevalente atualmente e de origem inflamatória crónica das vias aéreas que se caracteriza pela hipersensibilidade destas e consequente ao fluxo aéreo. Esta patologia tem uma origem multifatorial, ou seja, têm impacto nesta tanto fatores genéticos (que estão na origem dos endótipos da doença) como ambientais, que interagem de forma complexa, (originando os vários fenótipos).

Relacionadas com a asma estão variadas comorbilidades e maus hábitos como é o caso do tabágico.

O tratamento principal da asma persistente é dirigido à inflamação por ela provocada nas vias aéreas, sendo os corticosteroides os medicamentos com mais impacto nesta patologia.

No entanto, muitos doentes não respondem a essa terapêutica mesmo quando esta é administrada em doses elevadas, acabando por não atingir o objetivo pretendido que é um bom controlo sintomático. Esse controlo traduz-se através da não alteração à atividade diária do doente devido à asma, sendo o risco mínimo de vir a sofrer exacerbações no futuro, não havendo limitação do fluxo aéreo nem efeitos adversos à medicação efetuada. Uma grande parte dos doentes que em que se verifica esse mau controlo, deve-se à má adesão terapêutica e à forma incorreta como usam o inalador, contudo existem muitos que simplesmente não respondem à terapêutica efetuada.

Ora é nesse sentido que se encontram em desenvolvimento inúmeras novas terapêuticas novas para esta doença.

As terapêuticas que se encontram em progresso são cada vez mais dirigidas como é o caso dos alvos biológicos e imunoterapêuticos que podem incluir anticorpos monoclonais, recetores solúveis e citocinas geneticamente produzidas.

Relativamente aos alvos biológicos, ainda não existem dados suficientes para que possam permitir uma correta seleção consoante o paciente. Contudo, a resposta de cada indivíduo varia tanto na qualidade como na quantidade da resposta.

São exemplos destes fármacos os anticorpos monoclonais IL-5 (benralizumab, reslizumab e mepolizumab) tendo já sido aprovados pela FDA, já que demonstraram excelentes resultados nos ensaios clínicos efetuados e reações adversas de baixa frequência.

O anticorpo monoclonal que bloqueia a IL-4R α , dupilumab, também tem revelado excelentes resultados estando já aprovado pela FDA igualmente.

É preciso ter atenção que estes fármacos biológicos podem não ter qualquer efeito no paciente em questão sendo importante reavaliá-los após a sua administração por 4 meses, avaliando se valerá ou não a pena se prolongar o tratamento para 1 ano.

Contudo, alguns dos fármacos desenvolvidos não atingiram os resultados esperados tais como o lebrikizumab e o tralokinumab (anticorpos monoclonais contra a IL-13) e o setipiprant (antagonista da prostaglandina D2).

Existem ainda fármacos cujos estudos ainda não foram finalizados, mas que pelos já efetuados se encontram com uma boa perspectiva para o futuro, como é o caso do tezepelumab (anticorpo monoclonal que atua contra a TSLP) que se encontra em estudos de fase III, esperando-se resultados em 2021. O anticorpo ANB020 e o anticorpo REGN3500 que são investigações no âmbito da IL-33, estão em estudos de fase II e I respetivamente. Os anticorpos biespecíficos são outra classe de alvos biológicos que se encontram nesta categoria encontrando-se em estudo um anticorpo neutralizador para IL-4R α /IL-5 (fase de ensaios pré-clínicos), para IL-13/TSLP e anti-IL-13/IL-17. Temos ainda o brodomínio que se encontra em fase de ensaios pré-clínicos. O imatinib (inibidor do fator das células estaminais e do seu recetor KIT) encontra-se a ser estudado devido aos seus resultados promissores estimulando a pesquisa de outros inibidores de tirosina cinase para o mesmo efeito. Os antagonistas da prostaglandina D2 como o fevipiprant que atualmente se encontra em 2 estudos de fase III em curso e o timapiprant.

Outras estratégias terapêuticas nessa área que se encontram em exploração são os inflammasomas, nomeadamente dentro das proteínas da família de NLRP, o NLRP3 descoberto há pouco tempo ter um papel nos pacientes com asma grave. Este associa-se a maior número de neutrófilos e pior controlo da doença. É portanto um alvo a investir, nomeadamente em formas de o inibir e verificar qual o seu impacto efectivo na qualidade de vida dos asmáticos.

Os miRNAs em especial o miRNA- 21 tem mostrado estar em excesso nos pulmões de modelos animais com asma verificando-se um importante papel na asma resistente a corticosteroides via experimental. Esta é um dos tipos de asma mais frequentemente mal controlada, sendo de muita importância e possível impacto no futuro tratamento desta patologia.

Contudo, não existe ainda nenhum biomarcador que seja adequado de modo a inibir a via inflamatória principal dos doentes. Para além disso, ainda não está definido como orientar pacientes que não respondem ou o fazem apenas parcialmente aos fármacos

biológicos anti- IL-5 ou aos anti IL-4/IL-13 que podem ter inflamação provocada por outras vias que não são alvo dessa terapêutica.

Relativamente aos alvos alimentares, os prebióticos são ingredientes alimentares que melhoram a saúde do ser humano. As interações que ocorrem no intestino humano mostraram ter muito impacto a nível do pulmão, estando ambos os sistemas numa interação constante. Foi mesmo verificada uma grande associação clínica entre a disbiose intestinal e a asma.

Assim sendo foi desenvolvido a MRx0004 que reduz a inflamação característica da asma grave no modelo animal de rato através da redução do influxo eosinófilo, sendo essencial desenvolver-se mais estudos com este fármaco.

A inulina apresenta-se como um oligossacarído promissor que necessita de mais estudos de modo a verificar-se se consegue ou não fornecer resultados sustentáveis.

A imunoterapia sublingual do Bio Immune(G)ene Medicine que tem por base a nanoterapia conseguiu desenvolver 5 BIGMUREG que melhoram a asma de uma forma segura e com poucas reações adversas.

Novos broncodilatadores também têm sido desenvolvidos como o S1226 que tem relevado bons resultados num estudo de fase II, não tendo sido detetados reações adversas que se consigam ligar diretamente a este, mas sim à nebulização.

Da mesma forma, os LAMAs encontram-se a ser explorados, visto que o único aprovado para o tratamento da asma é o triotropium. Esse grupo de fármacos bloqueia o recetor muscarínico de acetilcolina M_3 impedindo a contração do músculo liso das vias aéreas e conseqüentemente a broncoconstrição e hiperresponsividade das vias aéreas. Os LAMAs devem inclusive ser terapêuticas a ser exploradas quer antes dos corticoides ou dos biológicos.

O brometo de glicopirrônio é um LAMA já é conhecido há algum tempo no tratamento da DPOC estando a ser estudado no âmbito do tratamento da asma, tendo revelado excelentes resultados nomeadamente na melhoria da função pulmonar após a prática de exercício físico e na proteção contra o broncoespasmo induzido pela metacolina. Para além disto, este mostrou eficácia, redução do FEV1, das exacerbações e ainda algumas reduções no Questionário de Controlo da Asma e no uso da medicação de alívio sintomático.

O brometo de Umeclidínio também usado no âmbito do tratamento da DPOC já possui alguns estudos que abordaram os seus efeitos na asma. Estes revelaram melhoria na FEV1 e alguma redução não muito significativa nas exacerbações.

Para além disso, existem novos LAMAs em desenvolvimento como é o caso do revefenacin que se encontra em investigação como solução nebulizadora. Atualmente ainda não existem estudos deste fármaco para a asma, contudo é uma estratégia promissora para o futuro.

Outros antagonistas como o V0162, AZD8683, AZD9164, brometo de bencicloquidínio e CHF 5407 estão em desenvolvimento, contudo, não há nenhum estudo recente ainda que demonstre resultados com a asma.

Outra estratégia poderia passar por aperfeiçoar a tecnologia inalatória, podendo recorrer-se para isso a nanopartículas. Estas apresentam mais eficácia, tendo sido esta já confirmada por um estudo de biodistribuição de imagem in vivo, que demonstrou que a retenção de atropina era maior nos pulmões sob a forma de nanopartículas do que na forma de pó.

Para além disso, antibióticos como os macrólidos, claritromicina e azitromicina também se encontram a ser estudados tendo revelado resultados promissores assim como o cromoglicato e o nedocromil funcionando estes como antitússicos.

Podemos então concluir que são diversas as estratégias terapêuticas que estão a ser desenvolvidas para o controlo da asma, tendo sido aprovadas recentemente, outras que ainda se encontram em estudos que revelam resultados promissores e outras que não atingiram os objetivos esperados. Deste modo, há muito ainda por desenvolver nesta área de modo a conseguir-se atingir o controlo e conforto na vida destas pessoas que sofrem de uma das doenças mais prevalentes no mundo: a asma.

Referências bibliográficas:

- 1-Akinbami, L. J., Simon, A. E., & Rossen, L. M. (2016). Changing trends in asthma prevalence among children. *Pediatrics*, 137. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2354>;
- 2- Global Initiative for Asthma. (2019). Global strategy for asthma management and prevention;
- 3- Chinn M. A., Insel A.P. Cyclic AMP in dendritic cells: A novel potential target for disease-modifying agents in asthma and other allergic disorders. *Br J Pharmacol.* 2020;177:3363–3377;
- 4- Fuhlbrigge, L. A., Castro, M. Precision Medicine in Asthma—Using Phenotypes to Understand Endotypes That Lead Us to New Therapeutic Options. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT VOLUME 8, NUMBER 2*;
- 5- Chupp. G.L., Kaur. R., Mainardi. A. New Therapies for Emerging Endotypes of Asthma. *Annual Review of Medicine*;
- 6- Marone, G, Spadaro, G, Braile, M, Poto, R, Criscuolo, G, Pahima, H, Loffredo, S, Levi-Schaffer, F, Varrichi, G (2019) Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, DOI: 10.1080/13543784.2019.1672657;
7. Terl M., Sedlak, V., Cap, P., et al., Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy.* 2017; 72: 1279-1287;
8. Kalchiem- Dekel, O, Yao, X, Levine, S.J., Meeting the Challenge of Identifying New Treatments for Type 2-Low Neutrophilic Asthma. *CHEST* 2020; 157(1):26-33;
9. Huang, J., Pansare, M, New treatments of Asthma. *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 925–939;
10. Caminati M., Bagnasco D., Senna G., New horizons for the treatment of severe, eosinophilic asthma: benralizumab, a novel precision biologic. *Biologics: Targets and Therapy* 2019;13 89-95;
11. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1;

12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. doi:10.1016/S0140-6736(16)31322-8;
13. C.U. Brehmand P.I. Pfefferle, Inulin, the gutmicrobiome and the deeper breath of asthma patients. Novel pathways in asthma treatment, *EBioMedicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.052>;
14. Burki T.K., New asthma treatment recommendations. *News volume 7 June 2019*;
15. Eger K.A.B., Bel E. H., The emergence of new biologics for severe asthma. *Current Opinion in Pharmacology* 2019, 46:108-115;
16. Meyers J., Yoo J., Reddel H., Difficult-to-treat and severe asthma in adults Towards a new treatment. Reprinted from *AJGP VOL.48, NO.4, April 2019*;
17. Berendse J., Craig B., Gullickson E., Novel Intreleukin-5 Targeted Treatment Options for Severe Eosinophilic Asthma. *South Dakota Medicine Pharmacology Focus*, June 2018;
18. Glady G., Clinical efficacy of implementing Bio Immune(G)ene MEDicine in the treatment of chronic asthma with the objective of reducing or removing effectively corticosteroid therapy: A novel approach and promising results. *Experimental and therapeutic medicina* 15: 5133-5140, 2018;
19. Swystun V., Green F.H.Y., Dennis J.H., Rampakakis E., Lalli G., Chiu A., Shrestha G., Shahat S.G.E., Nelson D.E., Mays T.Y.E., Pieron C.A., Leigh R., A phase IIa proof-of-concept, placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover, single-dose clinical trial of a new class of bronchodilatador for acute asthma. Swystun et al. *Trials* (2018) 19:321;
20. Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M., Akdis C.A., The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Review of Respiratory Medicine* ISSN: 1747-6348 (print) 1747-6356 (online);
21. Sanders Y.Y., Thannickal V.J., BETting on Novel Treatments for Asthma: Bromodomain 4 inhibitors. *AJRCMB Articles in Press*. Published oh 29- August- 2018 as 10.1165/rcmb.2018-0271ED;
22. Zhu L., Ciacco C.E., Casale T.B., Potencial New targets for drug development in severe asthma. Zhu et al. *World Allergy Organization Journal* (2018) 11:30;

23. Bagnasco D., Caminati M., Ferrando M., Aloè T., Testino E., Canonica G.W., Passalacqua G., Anti-IL-5 and IL- 5Ra: Efficacy and safety of New Therapeutic Strategies in Severe Uncontrolled Asthma. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 5698212 8 pages;
24. Seys S.F., Lokwan R., Simpson J.L., Bullens D.M.A., New insights in neutrophilic asthma. 1070-5287 Copyright _ 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved;
25. Rabe K.F., New Biologics for Severe Asthma: What Patients, What Agents, What Results, at What Cost?. *AJRCCM Articles in Press* Published on 08- November-2018 as 10.1164/rccm 201810- 1974 ED;
26. Murillo J.C., Dimov V., Gozalez-Estrada A. (2018): An evaluation of fevipiprant for the treatment of asthma: a promising new therapy?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: [10.1080/14656566.2018.1540589](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1540589);
27. Agumadu V.C., Ramphul K., Mejias S.G., Sonaye R., Sombans S., Lohana P., (August 27, 2018) A Review of Three New Anti-Interleukin-5 Monoclonal Antibody Therapies for Severe Asthma. *Cureus* 10 (8): e 3216. Doi 10.7759/cureus.3216;
28. Gonzalez D., Benitez M., S.Q., Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; Vol 29 (2): 84-93 doi: 10.18176/jianci .0385;
29. Carpagno G.E., Sciocia G., Lacedonia D., Curradi G., Barbaro M.P.F., Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of na emerging phenotype that responds to mepolizumab. *Journal of Asthma and Allergy* 2019;12 83-90;
30. Mirsadruse M., Sajadieh S.Z., Ghafari S., Tavakoli A., Sajadieh S.S., Cromolyn, a New Hope for Limited Treatment of Neutrophilic Asthma: a Phase II Randomized Clinical Trial. *Tanaffos* 2019; 18(3):208-214;
31. Seys S.F., Quirce S., Agache I., Akdis C.A., Alvaro-Lozano M., Antolín-Amérigo D., Bjermer L., Bobolea I., Bonini M., Bossios A., Brinkman P., Bush A., Calderon M., Canonica W., Chanez P., Couto M., Davila I., Del Giacco S., Del Pozo V., Erjefält J.S., Gevaert P., Hagedoorn P., Heaney L., Heffler E., Hellings P.W., Jutel M., Kalayci O., Kurowski M., Loukides S., Nair P., Palomares O., Polverino E., Sanchez-Garcia S., Sastre J., Schwarze J., Spanevello A., Ulrik C.S., Usmani O., Van den Berge M., Vasakova M., Vijverberg S., Diamant Z., Severe asthma: entering na era of new concepts and emerging therapies. *Highlights of the 4th International Severe Asthma Forum, Madrid, 2018*;

32. Wortley M.A., Bonvini S.J., Transforming Growth Factor- β 1: A Novel Cause of Resistance to Bronchodilators in Asthma? American Journal of REspiratory Cell and Molecular Biology Volume 61 Number 2 August 2019;
33. Corren J., New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology;
34. Wechsler M.E., Current and Emerging Biologic Therapies for Asthma na COPD. Respiratory care June 2018 Vol 63 N6;
35. Barnes P.J. Kinases as Novel Therapeutic Targets in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pharmacol Ver 68:788-815, July 2016;
36. Zaffini R., Gotte G., Menegazzi M., Asthma and ply (ADP-ribose) polymerase inhibition: a new therapeutic approach. Drug Design Development and Therapy 2018:12 281-293;
37. Reddel H.K., Emerging Concepts in Evidence- Based Asthma Management. Semin Respir Crit Care Med 2018; 39:82-90;
38. Chipps B.E., Dinakar C., Fineman S.M., Tilles S.A., Recent advances in asthma. N Engl J Med 2016; 375: 2530-2539;
39. Yan W., Toward Better Management for Asthma. IEEE Pulse January/February 2018;
40. Stone R.G., McDonald M., Elnazir B., Global Initiative for Asthma 2019 Guidelines: New Changes to the Treatment of Mild Asthmatics 12 Years and Older. Issue: Irish Medicak Journal; Vol 113; No. 5; P69.
41. Kalmarzi R.N., Rajabinejad M., Lotfi R., Immune semaohrins: Crucial regulatory signals and novel therapeutic targets in asthma and allergic diseases. European Journal of Pharmacology 881 (2020) 173209;
42. Galli S.J., Mast Cells and KIT as Potential Therapeutic Targets in Severe Asthma, The New England Journal of Medicine May 18, 2017;
43. Driver S., Russel R.J., Brightling C., New and emerging drug treatments for severe asthma. Doi: 10.1111/cea. 13086;
44. Cisneros C., New Therapeutic options in asthma. 2018 Published by Elsivier Españã, S.L.U.;
45. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I., Marseglia A., Tosca M.A., Marseglia G.L., Ciprandi G., New approaches for identifying and testing potential new anti-asthma agentes. 2018 Expert Opinion on Drug Discovery, 13:1, 51-63, DOI: 10.1080/17460441.2018.139631515;

46. Choy D.F., Arron J.R., Beyond type 2 cytokines in asthma- new insights from old clinical trials. 2020 Expert Opinion on Therapeutic Targets;
47. Juergens L.J., Worth H., Juergens U.R., New Perspectives for Mucolytic, Anti-Inflammatory and Adjunctive Therapy with 1.5- Cineole in COPD and Asthma: Review on the New Therapeutic Approach;
48. Matera M.G., Belardo C., Rinaldi M., Rinaldi B., Cazzola M., New perspectives on the role of muscarinic antagonists in asma therapy. 2020 Expert Review of Respiratory Medicine, DOI: 10.1080/17476348.2020.1758069;
49. Silva A.L.D., Silva L.A., Cruz F.F., Rocco P.R.M., Morales M.M., Application of nanotechnologies in asthma. Ann Transl Med 2020;8 (5): 159;
50. Powell W.S., Rokach J., Targeting the OXE receptor as a potential novel therapy for asthma. 2020 Biochemical Pharmacology;
51. Li J., Yang Y., Wan D., Peng Y., Zhang J., A novel phenolic propanediamine moiety-based lung- targeting therapy for asthma. 2018 Drug Delivery, 25:1, 1117-1126, DOI: 10.1080/10717544.2018.1472675;
52. Patel T.R., Sur S., IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma. 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
53. Upham J.W., Jurak L.M., How do biologics and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? Orcid ID: 0000- 0002- 9680- 8033;
54. Yokomizo T., Nakamura M., Shimizu T., Leukotriene receptors as potential therapeutic targets. The jornal of Clinical Investigation July 2018;
55. Forkuo G.S., Nieman A.N., Kodali R., Zahn N.M., Li G., Roni S.R., Stephen M.R., Harris T.W., Jahan R., Guthrie M.L., Yu O.B., Fisher J.L., Yocum G.T., Emala C.W., Steeber D.A., Stafford D.C., Cook J.M., Arnold L.A., A novel orally available asthma drug candidate that reduces smooth muscle constriction and inflammation by targeting GABA_A receptors in the lung. ACS Paragon Plus Environment;
56. Yang X., Feng H., Chen Z., Ying S., Biologic Targeting: New and Effective Therapeutic Approaches against Severe Asthma. Chin Med J 2018; 131:1009-12;
57. Sahota J., Robinson D.S., Update on new biologics for intractable eosinophilic asthma: impact of reslizumab. Drug Design, Development and Therapy 2018:12 1173-1181;
58. Drazen J.M., Harrigton D., New Biologics for Asthma, The New England Journal Of Medicine 2018;
59. Delimpoura V., Bonstantzoglou C., Liu N., Nenna R., Novel therapies for severe asthma in children and adults. Breathe 2018; 14:59-62;

60. Moon H., Kim S., Lee M.K., Kang H., Choi H.S., Harijith A., Ren J., Natarajan V., Christman J.W., Ackerman S.J., Park G.Y., Colony stimulating factor 1 and its receptor are new potential therapeutic targets for allergic asthma. Doi: 10.1111/all.14011;
61. Domingo C., Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. CrossMark 25 September 2017;
62. FitzGerald J.M., Sadatsafavi M., Triple therapy in a single inhaler: a new option for uncontrolled asthma. CrossMark September 30, 2019;
63. Zoratti E.M., O'Connor G.T., New Therapeutic Strategies for Asthma. 2020 American Medical Association. All rights reserved;
64. Matera, M.G., Belardo C., Rinaldi M., Rinaldi B., Cazzola M., Emerging muscarinic receptor antagonists for the treatment of asthma. 2020 Expert Opinion on Emerging Drugs.
65. Galvão I., Kim R.Y., Shen S., Budden K.F., Vieira A.T., Hansbro P.M., Emerging therapeutic targets and preclinical models for severe asthma. 2020 DOI: 10.1080/14728222.2020.1786535.