

Mepolizumab como opção terapêutica coadjuvante no tratamento da asma: Uma revisão de literatura

Mepolizumab as adjunct therapy in the treatment of asthma: a review of the literature

Camilla de Paiva Silva Ferreira¹, Beatriz Ristow de Assunção¹, Camilla Carballido Dominguez Santos¹, Elisa Gabriele Duarte Dias¹, Flávia de Souza Fortuce¹, Marthina Cerqueira Braga¹ e José Barbosa Júnior¹

¹ Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Introdução: Mepolizumab é um anticorpo monoclonal anti IL-5 com grande potencial para controlar os sintomas e reduzir a mortalidade da asma, uma vez que inibe a IL-5, responsável pelas principais alterações da doença. **Objetivo:** Revisão da literatura sobre o Mepolizumab, seu mecanismo de ação, eficácia e segurança no tratamento da asma. **Metodologia:** Busca de diretrizes e artigos científicos nas bases de dados Scielo, Pubmed, Periódicos Capes e Google Acadêmico entre 1993 e 2016. **Resultados:** O tempo de meia vida do Mepolizumab é de 13 ± 2 dias. Não houve diferença na eficácia entre as vias de administração intraperitoneal e inalatória. A curto prazo, o medicamento não afeta a função pulmonar. Entretanto a longo prazo, a droga diminui os eosinófilos do lavado broncoalveolar e o remodelamento das vias aéreas, melhora o volume expiratório forçado no primeiro segundo e reduz as exacerbações asmáticas. Foram relatados alguns efeitos colaterais da droga como reações locais à aplicação subcutânea. O alto custo desse tratamento pode limitar seu uso. **Conclusão:** A eficácia, segurança e efeito corticoide poupador do Mepolizumab foram comprovados a longo prazo. No entanto, a adesão à droga é limitada pelo alto custo e também pelos efeitos colaterais encontrados. Apesar disso, a utilização do medicamento coadjuvante à corticoterapia na asma grave pode reduzir a morbimortalidade dos pacientes, melhorando sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Mepolizumab; anticorpo monoclonal; asma.

Autor correspondente:

Camilla de Paiva Silva Ferreira

Endereço: Rua Doresópolis 591, bloco 2, apt 804, Fernão Dias, Belo Horizonte

Telefone: (31) 994779138

E-mail: camillaferreir@hotmail.com

Recebido em: 16/12/2016

Revisado em: 09/03/2017

Aceito em: 25/05/2017

Publicado em: 31/08/2017

Abstract

Introduction: Mepolizumab is an anti IL-5 antibody monoclonal with a great potential to control symptoms and to reduce mortality of asthma, since it inhibits IL-5, responsible for the main changes of this disease. **Objective:** Review of literature about Mepolizumab, mechanism of action, efficacy and security in treatment of asthma. **Methodology:** Search of guidelines and scientific articles in Scielo, Pubmed, Capes Periodics e Scholar Google between 1993 and 2016. **Results:** The half-life time of Mepolizumab is 13 ± 2 days. There was no difference in efficacy between routes of administration intraperitoneal and inhalation. In short-term, the drug does not affect the lung function, therefore, in long-term decreases eosinophil in bronchoalveolar lavage, remodeling of airways, increases the forced expired volume in one second (FEV1s) and decreases exacerbations. Some drug side effects have been reported, such as local reactions to be applied subcutaneously. The high cost of this treatment can limit its use. **Conclusion:** The efficacy, security and oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab was proved. However, adherence to the drug is limited by the high cost and also by the side effects found. Nevertheless, the use of the adjuvant medication to corticosteroids in severe asthma can reduce decreases the morbidity and mortality, improving the life quality of patients.

Keywords: Mepolizumab, monoclonal antibody, asthma.

Introdução

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por hiper-reatividade brônquica, com liberação de vários mediadores inflamatórios que causam edema pulmonar, broncoconstrição e hipersecreção de muco, o que gera obstrução das vias aéreas. Os eosinófilos possuem papel importante na patogênese da asma por meio da síntese de mediadores inflamatórios que causam uma amplificação da resposta inflamatória. A maturação, diferenciação, recrutamento e sobrevivência dos eosinófilos dependem, principalmente, da interleucina-5 que é secretada por mastócitos e linfócitos T.^{1,2}

Outras ações dessa citocina são o estímulo à produção e a diferenciação de células B, o aumento da secreção de imunoglobulinas, especialmente IgA, IgE e IgM e o estímulo à síntese de leucotrieno TC4.^{3,4,5,6} A inflamação crônica das vias aéreas associada a uma hiperresponsividade a alérgenos leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são consequências da obstrução ao fluxo aéreo intrapulmonar generalizada, que podem ser revertidos de forma espontânea ou mediante tratamento.⁷

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de asma em todo o mundo.⁷ No Brasil, a asma afeta cerca de 6,4 milhões acima de 18 anos, de acordo com a Pesquisa Nacional da Saúde do Ministério da Saúde.⁸ Dada a elevada prevalência e os gastos em saúde pública com essa morbidade, terapias complementares têm sido desenvolvidas com o objetivo de controlar os sintomas

e reduzir a mortalidade, o que resulta em redução dos gastos públicos e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Uma dessas terapias complementares para o tratamento da asma é o Mepolizumab, um anticorpo monoclonal humano que reconhece e se liga com elevada afinidade aos receptores de IL-5 impedindo a interação IL-5 – receptor, de forma a reduzir significativamente a contagem de eosinófilos no plasma sanguíneo e em outros tecidos em indivíduos saudáveis e asmáticos, contribuindo para a diminuição do número de exacerbações.⁹ Desse modo, o medicamento está indicado para o tratamento coadjuvante da asma eosinofílica refratária grave em doentes adultos.

Objetivo

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura sobre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do Mepolizumab, assim como sua eficácia e desvantagens como coadjuvante no tratamento de pacientes com asma severa.

Metodologia

Busca de 26 fontes, incluindo diretrizes e artigos científicos nas bases de dados Scielo, Pubmed, Periódicos CAPES e Google Acadêmico, usando os descritores “Mepolizumab”, “anti-IL-5” e “asthma”. Os artigos foram publicados entre 1993 e 2016. Foram incluídas fontes que descrevem as características do Mepolizumab e avaliam seu efeito como coadjuvante

à corticoterapia no tratamento da asma. Foram excluídos artigos que avaliam a droga no tratamento de outras doenças que não a asma. Após o levantamento inicial de artigos, estes foram separados em grupos de acordo com as temáticas: asma, aspectos farmacológicos do Mepolizumab e utilização do Mepolizumab no tratamento da asma, visando a descrever os conhecimentos já existentes na literatura sobre o assunto e cumprir com o objetivo primordial do artigo que é avaliar o Mepolizumab como alternativa eficaz e segura no tratamento coadjuvante da asma.

Resultado

Farmacocinética

A farmacocinética do Mepolizumab foi avaliada nas vias subcutânea e endovenosa. No que se refere à primeira via, verificou-se que a droga atingiu a concentração plasmática máxima entre 4-8 dias. Em indivíduos saudáveis, sua biodisponibilidade absoluta variou conforme o local de aplicação, 64% (abdome), 71% (coxa) e 75% (braço). Valores semelhantes foram encontrados em asmáticos, cuja aplicação subcutânea da droga no braço obteve biodisponibilidade entre 74-80%. Já a depuração sistêmica foi de 3,1 ml/dia/kg. Na administração via endovenosa em asmáticos, o volume de distribuição médio foi de 55-85 ml/kg e a depuração sistêmica média após aplicação de dose única do medicamento variou de 1,9-3,3 ml/dia/kg. No que se refere à biotransformação, o Mepolizumab é metabolizado por enzimas proteolíticas presentes em todo organismo.¹⁰ O tempo de meia vida observado foi de 13 ± 2 dias. Em estudos realizados em macacos, verificou-se que o Mepolizumab foi bem absorvido via subcutânea e não houve diferenças na absorção entre os gêneros. Além disso, não foi observado desenvolvimento de anticorpos anti-Mepolizumab.¹¹

Farmacodinâmica

O mecanismo de ação do medicamento envolve a inibição da IL-5 através da ligação do mesmo à cadeia alfa do complexo receptor da IL-5 expresso na superfície celular do eosinófilo, impedindo, assim, a ligação da IL-5 e reduzindo suas ações sobre os eosinófilos.¹¹

As ações do Mepolizumab foram avaliadas no estudo de Hart et al, o qual utilizou como amostra macacos *cynomolgus*. Os resultados encontrados demonstraram que macacos tratados com Mepolizumab, após um dia de administração da droga, tiveram diminuição dos eosinófilos, em 60% no lavado broncoalveolar. Nas 3ª e 5ª semanas seguintes, houve aumento dessas células, sem significância estatística. Os eosinófilos no sangue diminuíram 50% após 48 horas de administração da droga. Após 1 dose de 300 mg/kg da droga, a concentração plasmática subiu 7.0 mg/mL.¹¹ A supressão eosinofílica também foi avaliada no estudo de Tsukamoto et al. Este constatou que após administração de doses a cada 4 semanas por pelo menos 32 semanas através da via subcutânea, obtêm-se a redução da contagem

eosinofílica no escarro e no sangue proporcional à dose administrada do medicamento, promovendo, de forma eficaz, a redução significativa do número de exacerbações asmáticas. Além disso, o uso crônico do medicamento resulta no desenvolvimento de anticorpos anti-mepolizumab que, no entanto, não alteram a ação do Mepolizumab.²

Eficácia

Estudos in vitro verificaram que o Mepolizumab inibe a interação da IL-5 com seus receptores celulares ligando-se a eles com elevada afinidade. Dessa forma, o medicamento suprime a diferenciação dos eosinófilos e a proliferação de outras células dependentes da IL-5.¹² Esses resultados foram corroborados por Kumar et al, que, após indução de lesões típicas da asma em ratos, concluiu que o tratamento com anti-IL-5 reduziu acentuadamente o acúmulo de eosinófilos, mas não houve redução da hiper-reatividade brônquica.¹³ Outro estudo com ratos com asma induzida também demonstrou que a inibição da IL-5 não afetou a hiperresponsividade brônquica.¹⁴ No estudo desenvolvido por Hart et al, foi demonstrado que, a longo prazo, o uso do Mepolizumab diminui o remodelamento das vias aéreas devido à sua ação prolongada de redução dos eosinófilos na mucosa pulmonar e no sangue.¹¹

A eficácia do Mepolizumab na redução do número de exacerbações asmáticas foi comprovada no estudo realizado por Pavord et al. Esse estudo incluiu 621 pacientes e demonstrou que as exacerbações reduziram em 48% no grupo que recebeu 75 mg do Mepolizumab, 39% no grupo que recebeu 250 mg e 52% no grupo que recebeu 750 mg. Além disso, houve uma redução significativa no número de interações por eventos asmáticos e na contagem de eosinófilos no sangue e escarro. Também foi demonstrado que o Mepolizumab pode contribuir para a redução da morbidade de pacientes com asma severa e dos custos com o tratamento desses pacientes.¹⁵

Tais achados foram corroborados pelo estudo multicêntrico de Ortega et al, que demonstrou, além da diminuição das exacerbações da asma, uma melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo em comparação com aqueles que receberam placebo, esse foi o último fato contestado pelo estudo de Haldar et al. Apesar disso, esse estudo, que utilizou uma amostra de 61 pessoas com asma refratária, demonstrou reduções na espessura da parede das vias aéreas, na contagem de eosinófilos no sangue e no escarro e no número de exacerbações nos indivíduos que receberam infusões de Mepolizumab, ao longo de 12 meses em comparação com aqueles que receberam placebo.^{1,16} Da mesma forma, o estudo realizado por Stein et al com 25 pacientes que receberam 3 infusões de Mepolizumab em 3 meses encontrou uma redução significativa na porcentagem de eosinófilos no sangue (de uma média de 16% para 1%) em mais de 90% dos pacientes.¹⁷

O efeito do Mepolizumab de reduzir os eosinófilos no sangue e no lavado broncoalveolar também foi

relatado no estudo de Flood-Page et al, multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, que realizou três infusões intravenosas do medicamento, de 250 ou 750 mg a intervalos mensais em 362 doentes com asma com sintomas persistentes e em uso de corticoterapia. No entanto, o estudo afirma que não ocorreu melhora estatisticamente significativa na clínica do paciente.¹⁸

Desvantagens

No estudo de Roufousse et al, realizado em pessoas com síndromes hipereosinofílicas, os principais efeitos colaterais encontrados após infusões intravenosas de Mepolizumab foram tosse, infecção respiratória superior, sinusite, artralgia grave e pneumonia, e menos de um terço está relacionado ao medicamento. Quatro mortes ocorreram, uma delas está possivelmente relacionada com o fármaco.¹⁹ No estudo de Ortega et al, a incidência de efeitos colaterais entre o grupo que recebeu Mepolizumab e o que recebeu placebo foi similar, os mais frequentes foram nasofaringite e cefaleia. Entretanto, no grupo que recebeu Mepolizumab intravenoso, apenas 17% desses efeitos foram considerados relacionados ao fármaco e, no grupo que recebeu via subcutânea, essa taxa foi de 20%. A incidência de reações cutâneas no local de aplicação da injeção foi maior no grupo que recebeu Mepolizumab subcutâneo do que naqueles que receberam via intravenosa.¹

Outra desvantagem do Mepolizumab que pode limitar seu uso é o seu alto custo. Em análise feita pelo Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, foi estimado que o custo do tratamento, por ano por paciente, está entre US\$10,000 e US\$15,000.²⁰

Vias de administração

O estudo de Shardonofsky et al avaliou, por meio da utilização de ratos com asma induzida, a administração do medicamento pelas vias intraperitoneal e inalatória, e demonstrou eficácia compatível entre elas. Esse resultado é um estímulo a mais para o desenvolvimento da forma inalatória, visto que é uma via com melhor aceitação pelos pacientes.²¹

Efeito corticoide-poupador

O estudo multicêntrico de Bel et al, realizado com 135 pacientes asmáticos tratados com altas doses de corticoide sistêmico, comprovou o efeito corticoide-poupador do Mepolizumab na asma severa. Nos resultados, observou-se que o grupo tratado com Mepolizumab 100 mg por via subcutânea teve uma redução na dose oral de glicocorticoide 2,39 vezes maior que o grupo que recebeu placebo, essa dose foi reduzida em aproximadamente 50%. O grupo que recebeu Mepolizumab teve redução das exacerbações asmáticas e melhor controle dos sintomas e da qualidade de vida.²² Outro estudo, realizado com 19 pacientes asmáticos em tratamento com prednisona e eosinofilia no escarro persistente, observou que o grupo que recebeu Mepolizumab via intravenosa reduziu de forma significativa a dose do corticoide quando comparado ao grupo que recebeu placebo.²³

Da mesma forma, no estudo realizado por Roufousse et al, confirmou-se o Mepolizumab como um agente poupador de corticoides em síndromes hipereosinofílicas a longo prazo, mostra-se relevante na doença crônica.¹⁹ Esse estudo foi corroborado por um estudo internacional, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo que demonstrou a eficácia do Mepolizumab como poupador de corticoides em pacientes com síndrome hipereosinofílica. Tais pacientes utilizavam prednisona em monoterapia, 20 a 60 mg por dia, para controle do estado clínico e da eosinofilia. Com o uso do mepolizumab intravenoso, o paciente obteve o controle da síndrome mesmo com progressiva redução da dose de prednisona utilizada.²⁴

Discussão

Vários estudos avaliaram a eficácia e segurança do Mepolizumab, bem como seu benefício clínico e impacto em saúde pública. Um dos aspectos analisados foi o efeito da droga na diminuição dos eosinófilos no lavado broncoalveolar, comprovado nos estudos de Hart et al., Tsukamoto et al., e Pavord et al.^{2, 11, 15} Além disso, demonstrou-se também redução intraepitelial dessas células nas vias aéreas e no sangue.^{2,13,15} Somado a esse benefício, a droga foi responsável por suprimir a diferenciação e a proliferação eosinofílica e de outras células dependentes da IL-5.¹² Como esse efeito é prolongado, o medicamento deve ser utilizado de forma crônica, pois irá diminuir o remodelamento das vias aéreas, benefício não observado a curto-prazo.^{13, 16}

Apesar disso, a inibição da IL-5 pelo Mepolizumab não reduziu a hiperresponsividade brônquica em modelos animais, conforme relatado nos estudos de Kurmar et al. e Corry et al.^{13,14} No que se refere ao desenvolvimento de anticorpos antimepolizumab, o fato é ainda controverso, pois as evidências na literatura ainda são contraditórias.^{2,11}

Além desse efeito, a droga reduziu as exacerbações asmáticas, como foi verificado nos estudos de Pavord et al, Ortega et al e Tsukamoto et al, isso traz um impacto positivo sobre a qualidade de vida dos pacientes.^{1,2,15} Outro benefício clínico observado foi a melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo, de acordo com Ortega et al.¹ Tais benefícios clínicos da droga foram contestados pelo estudo de Page et al. No entanto, deve-se considerar que foram realizadas apenas três infusões de Mepolizumab, o que limita a análise dos efeitos clínicos do medicamento a longo prazo.¹⁸

A comprovação do efeito corticoide poupador do Mepolizumab demonstrou-se benéfica para o paciente por reduzir a dose do corticoide utilizada em longo prazo. A corticoterapia apresenta-se como terapia de primeira linha no paciente asmático. Na maioria dos casos de asma, é utilizado o corticoide por via inalatória que está associada à manifestação de hipoglicemia, prejuízo do ganho ponderal, retardo do crescimento e aumento da suscetibilidade do desenvolvimento de candidíase oral.²⁵ No caso da

asma grave, acrescenta-se o uso de altas doses de corticoide sistêmico que pode levar à imunossupressão, aumentando a suscetibilidade a infecções, osteoporose, por diminuição do número e da atividade dos osteoblastos e aumento da função dos osteoclastos, hiperglicemia, devido ao aumento da gliconeogênese e aumento da resistência à insulina, o que pode levar ao quadro de diabetes reversível. Além disso, está relacionado ao surgimento de hiperparatireoidismo secundário, redução na produção de esteroides sexuais, osteonecrose, retardo do crescimento em crianças, hipertricrose, hirsutismo, hipertensão arterial sistêmica, aumento da predisposição ao desenvolvimento de litíase renal.^{22,26} Assim, o Mepolizumab seria uma alternativa viável ao reduzir as doses de corticoide utilizadas e, consequentemente, seus efeitos colaterais, efeito mais pronunciado nos casos de asma grave.

No que se refere à segurança do Mepolizumab, de um modo geral, ele foi bem tolerado. Entretanto, efeitos colaterais comuns foram relatados tanto para a via intravenosa quanto para a via subcutânea. Por isso, apesar das vias de administração terem demonstrado a mesma eficácia, a escolha da via adequada para o paciente deve considerar os efeitos adversos. A via inalatória seria mais bem tolerada pelos pacientes, pela ausência de reações locais da aplicação na injeção, no entanto, são necessários estudos para seu desenvolvimento no tratamento da asma com Mepolizumab em humanos.^{11,21}

Além dos efeitos colaterais apresentados, outro fator importante a ser considerado para adesão do paciente à terapia com anticorpo monoclonal é o custo

elevado. Dada a alta incidência da asma na população brasileira, o sistema de saúde pública teria que realizar um investimento financeiro elevado para garantir o acesso do medicamento à população, ainda que a redução dos gastos com hospitalizações e complicações a longo prazo da asma severa seja considerada.²³

Ainda assim, o Mepolizumab torna-se viável como coadjuvante no tratamento da asma grave, por reduzir o número de internações por eventos asmáticos e a morbidade de pacientes com asma severa, seus benefícios se sobrepõem às desvantagens do medicamento.¹⁵

Conclusão

De uma forma geral, os estudos comprovam a eficácia, segurança e efeito corticoide poupador do Mepolizumab. Assim, a terapêutica convencional para o tratamento da asma associada ao Mepolizumab representa um potencial para redução da resposta inflamatória eosinofílica, diminuindo as exacerbações, os sintomas e o remodelamento brônquico na asma grave. O uso crônico poderá, então, reduzir a morbimortalidade dos pacientes, com consequente melhoria da qualidade de vida. Entretanto, a indicação da terapia coadjuvante com Mepolizumab no tratamento da asma grave deve considerar os efeitos colaterais da droga, de acordo com a via de administração utilizada, bem como o alto custo do tratamento com o anticorpo monoclonal, que torna seu acesso limitado.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Referências

- ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, BRUSSELLE GG, FITZGERALD JM, CHETTA A, HUMBERT M, KATZ LE, KEENE ON, YANCEY SW, CHANEZ P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. **N Engl J Med**, v. 371, n. 13. p. 1198–207, 2014.
- TSUKAMOTO N, TAKAHASHI N, ITOH H, POULIQUEN I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti–interleukin 5 monoclonal antibody, in healthy Japanese male subjects. **Clin Pharmacol Drug Dev**. v. 5, n. 2. p. 102–108, 2015.
- PAUWELS RA, BRUSSELLE GJ, KIPS JC. Cytokine Manipulation in Animal Models of Asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, n. 7. p.78–81, 1997.
- FOSTER PS, HOGAN SP, RAMSAY AJ, MATTHAEI KI, YOUNG IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. **J Exp Med**, v. 183, n. 1. p.195–201, 1996.
- HUSTON DP, HUSTON MM, DICKASON RR, MARTINEZ-MOCZYGEMBA M. Interleukin-5, a

therapeutic target in allergic inflammation. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 111, n. 27, p. 46-60, 2000.

6. MILBURN MV, HASSELL AM, LAMBERT MH, JORDAN SR, PROUDFOOT AE, GRABER P, WELLS TN. A novel dimer configuration revealed by the crystal structure at 2.4 Å resolution of human interleukin-5. **Nature**, v. 363, n. 6425, p. 172-6, 1993.

7. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. 1, p. 1-46, 2012.

8. Portal Brasil [homepage na internet]. Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros [acesso em 3 mar 2016]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/01/asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>.

9. EFRAIJ KA, FITZGERALDF JM. Current and emerging treatments for severe asthma. **J Thorac Dis**, v. 7, n. 11, p.522-525, 2015.

10. Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das características do medicamento. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137188/anx_137188_pt.pdf. Acesso em 4 de nov. 2016

11. HART TK, COOK RM, ZIA-AMIRHOSSEINI P, MINTHORN E, SELLERS TS, MALEEFF BE, EUSTIS S, SCHWARTZ LW, TSUI P, APPELBAUM ER, Martin EC, BUGELSKI PJ, HERZYK DJ. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. **J Allergy Clin Immunol**, v. 108, n. 2, p. 250-257, 2001.

12. SMITH DA, MINTHORN EA, BEERAHEE M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. **Clin Pharmacokinet**, v. 20, n. 4, p. 215-227, 2011.

13. KUMAR RK, HERBERT C, WEBB DC, LI L, FOSTER PS. Effects of Anticytokine Therapy in a Mouse Model of Chronic Asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 170, n. 10, p. 1043-8, 2004.

14. CORY DB, GRUNING G, HADEIBA H, KURUP VP, WARNOCK ML, SHEPPARD D, RENNICK DM, LOCKSLEY RM. Requirements for Allergen-Induced Airway Hyperreactivity in T and B Cell-Deficient Mice. **Rev. Molecular Medicine**, v. 4, n. 5, p. 344-355, 1998.

15. PAVORD ID, KORN S, HOWARTH P, BLEECKERI ER, BUHL R, KEENE ON, ORTEGA H, CHANEZ P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 651-659, 2012.

16. HALDAR PMRCP, BRIGHTLING CE, HARGADON BRGN, GUPTA SMRCP, MONTEIRO WMS, SOUSA A, MARSHALL RP, BRADDING P, GREEN RH, WARDLAWa AJ, PAVORD ID. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. **N Engl J Med**, v. 360, n. 5, p. 973-84, 2009.

17. STEIN M.L, VILLANUEVA JM, BUCKMEIER BK, YAMADA Y, FILIPOVICH AH, ASSA'AD AH, ROTHENBERG ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and

IL-5 receptor levels. **J. Allergy Clin. Immunol**, v. 121, n. 6, p. 1473-83, 2008.

18. FLOOD-PAGE P, SWENSON C, FAIFERMAN I, MATHHEWS J, WILLIAMS M, BRANNICK L, ROBINSON D, WENZEL S, BUSSE W, HANSEL TT, BARNES NC. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma. **American Journal of respiratory and critical care medicine**, v. 176, n.1, p. 1062-71, 2007.

19. ROUFOSSE FE, KAHN JE, GLEICHI GJ, SCHWARTZ LB, SINGH AD, ROSENWASSER LJ, DENBURG JA, RING J, ROTHENBERG ME, SHEIKH J, HAIG AE, MALLET SA, TEMPLETON DN, ORTEGA HG, KLION AD. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. **J of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 2, p. 461-7, 2013.

20. MENZELLA F, LUSUARDI M, GALEONE C, TADDEI S, FACCIOLONGO N, ZUCCHI L. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. **Ther Adv Chronic Dis**, v. 7, n.6, p. 260-77, 2016

21. SHARDONOFKY FR, VENZOR J, BARRIOS R, LEONG KP, HUSTON DP. Therapeutic efficacy of an anti-IL-5 monoclonal antibody delivered into the respiratory tract in a murine model of asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 104, n. 1, p. 215-221, 1999.

22. BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, PRAZMA CM, KEENE ON, YANCEY SW, ORTEGA HG, PAVORD ID. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. **N Engl J Med**, v. 371, n. 13, p. 1189-1197, 2014.

23. NAIR P, PIZZICHINI M, KJARSGAARD M, INMAN MD, EFTHIMIADIS A, PIZZICHINI E, HARGREAVE FE, O'BYRNE PM. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. **N Engl J Med**, v.360, n.10, p. 985-93, 2009.

24. ROTHENBERG ME, KLION AD, FLORENCE ER, KAHN JE, WELLER PF, SIMON HU, SCHWARTZ LB, ROSENWASSER LJ, RING J, GRIFFIN EF, HAIG AE, FREWER PIH, PARKIN JM, GLEICH GJ. Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab. **The new england journal of medicine**, v. 358, n. 12, p. 1215-28, 2008.

25. AREND EE, FISCHER GB, MOCELIN H, MEDEIROS L. Corticóide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal. **J bras pneumol**, v. 31, n. 4, p. 341-349, 2005. ISSN 1806-3713. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000400012>.

26. PEREIRA ALC, BOLZANI FCB, STEFANI M, CHARLÍN R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. **Med Cutan Iber Lat Am**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.