

CAPÍTULO 3

INOVAÇÕES NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS: UMA REVISÃO DAS TERAPIAS BIOLÓGICAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.982152529043>

Data de aceite: 14/05/2025

Pedro Ernesto Teles Barbosa

Universidade Federal Fluminense

Niterói, Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0000-0003-4504-0260>

Juliana Tadeu Thomé

Universidade Paranaense

Umuarama, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/8043380343570431>

Clara Perdigão de Assis Machado Campos

Universidade José do Rosário Vellano

Belo Horizonte, Minas Gerais

Kaique Fernando Macedo da Silva

Universidade Estadual do Norte do Paraná

Jacarezinho, Paraná

<https://orcid.org/0009-0007-7950-6280>

RESUMO: As doenças respiratórias crônicas configuram um conjunto de condições de elevada morbidade e impacto socioeconômico, caracterizadas por processos inflamatórios persistentes, remodelamento tecidual progressivo e limitação funcional respiratória. Adespeito da ampla utilização de terapias convencionais — como broncodilatadores, corticosteroides e mucolíticos — uma proporção significativa

de pacientes permanece refratária às intervenções disponíveis, o que demanda estratégias terapêuticas inovadoras. Nesse contexto, as terapias biológicas emergem como intervenções farmacológicas de alta especificidade, baseadas na modulação seletiva de vias imunológicas e moleculares diretamente implicadas na fisiopatologia dessas enfermidades. Este artigo de revisão narrativa analisa criticamente os fundamentos teóricos, a aplicação clínica e as perspectivas futuras das terapias biológicas no manejo de doenças respiratórias crônicas, com foco em asma grave, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose cística e doenças pulmonares intersticiais. São discutidos os principais alvos terapêuticos, os mecanismos de ação dos agentes aprovados e os desfechos clínicos documentados em ensaios de fase avançada. A análise também contempla os desafios relacionados à heterogeneidade fenotípica dos pacientes, à limitação de biomarcadores preditivos, aos altos custos associados aos agentes biológicos e às lacunas na equidade de acesso terapêutico. A consolidação dessas intervenções exige não apenas avanços no desenvolvimento de novos fármacos, mas também uma reformulação do modelo assistencial,

incorporando a medicina de precisão, o uso de tecnologias digitais para monitoramento terapêutico e a integração de políticas públicas que favoreçam a ampliação do acesso. As terapias biológicas representam, portanto, um eixo estruturante da inovação biomédica nas doenças respiratórias crônicas, com potencial de alterar de forma duradoura o curso clínico dessas condições, desde que adequadamente implementadas no contexto clínico e sistêmico.

PALAVRAS-CHAVE: Asma; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Fibrose Cística; Doenças Intersticiais Pulmonares; Anticorpos Monoclonais.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias crônicas (DRCs), como asma, DPOC, fibrose cística e doenças pulmonares intersticiais, afetam milhões globalmente, comprometendo a função pulmonar com inflamação persistente e alterações nas vias aéreas. Causam limitações graves, exacerbações frequentes e complicações, especialmente quando os tratamentos habituais não produzem a resposta esperada. O tratamento tradicional das DRCs envolve o uso de broncodilatadores, corticosteroides, mucolíticos e antibióticos. Embora úteis para muitos pacientes, essas terapias mostram limitações quando aplicadas a indivíduos com características inflamatórias específicas ou baixa resposta aos medicamentos usuais (Viegi *et al.*, 2020).

O progresso na compreensão dos mecanismos imunológicos e moleculares que sustentam essas doenças impulsionou o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e seletivas. As terapias biológicas, compostas por anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes e peptídeos terapêuticos, atuam sobre alvos moleculares específicos da resposta inflamatória, como citocinas e receptores celulares. Diferentemente dos fármacos sintéticos convencionais, apresentam maior precisão de ação, reduzindo o risco de efeitos adversos generalizados. Em casos de asma eosinofílica, por exemplo, medicamentos como mepolizumabe e dupilumabe demonstraram redução das exacerbações e melhor controle da doença (Charles *et al.*, 2022).

O uso dessas terapias vem sendo expandido para outras DRCs, incluindo a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a fibrose cística (FC) e as doenças pulmonares intersticiais (DPIs). Destaque para os moduladores da proteína CFTR e antifibróticos empregados na fibrose pulmonar idiopática. Apesar de nem todos os pacientes apresentarem resposta positiva, a personalização do tratamento com base em biomarcadores, perfis genéticos e fenótipos clínicos têm oferecido novas possibilidades para decisões terapêuticas mais eficazes (Benden; Schwarz, 2021).

Esta revisão narrativa tem como objetivo examinar, de forma crítica e abrangente, as inovações recentes no tratamento das doenças respiratórias crônicas por meio do uso de terapias biológicas. Serão abordados os fundamentos imunopatológicos dessas intervenções, os principais agentes atualmente aprovados, suas indicações clínicas, mecanismos de ação e evidências de eficácia, bem como os desafios e perspectivas futuras associados à sua incorporação na prática clínica.

METODOLOGIA

Este artigo configura-se como uma revisão narrativa com enfoque temático, cujo objetivo principal foi sintetizar, com alto grau de precisão metodológica e rigor científico, os avanços recentes no campo das terapias biológicas aplicadas ao tratamento de doenças respiratórias crônicas. Para tanto, optou-se por uma abordagem metodológica de natureza qualitativa, voltada à seleção, análise crítica e integração de evidências provenientes de estudos científicos indexados em bases de dados reconhecidas internacionalmente.

A busca bibliográfica foi realizada entre os meses de março e abril de 2025, abrangendo publicações indexadas nas bases PubMed, Scielo e Web of Science, com ênfase em artigos publicados nos últimos seis anos (2019–2025), a fim de garantir a atualidade e relevância científica do material analisado. Foram utilizadas combinações booleanas estruturadas a partir de descritores padronizados e termos MeSH, tais como: “biological therapies”, “chronic respiratory diseases”, “severe asthma”, “COPD”, “interleukins”, “precision medicine in pulmonology”, entre outros. As buscas foram realizadas nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo incluídas apenas publicações com texto completo disponível, submetidas à revisão por pares e com desenho metodológico claramente descrito.

A seleção dos estudos seguiu critérios de inclusão bem definidos. Foram elegíveis artigos de revisão sistemática, revisões narrativas com fundamentação metodológica explícita, ensaios clínicos randomizados, coortes prospectivas e meta-análises que abordassem, direta ou indiretamente, a aplicação de terapias biológicas no contexto de doenças respiratórias crônicas. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, relatos de caso isolados, dissertações não publicadas e documentos institucionais sem validação científica formal. O processo de triagem ocorreu em duas etapas: a primeira consistiu na leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura integral dos textos selecionados, com base na pertinência ao objetivo da presente revisão.

A análise dos dados extraídos foi orientada por uma estratégia de síntese narrativa que contemplou a categorização temática dos achados segundo os seguintes eixos: fundamentos imunológicos das terapias biológicas, aplicações clínicas específicas por doença (asma grave, DPOC, fibrose pulmonar, bronquiectasias), desfechos clínicos reportados (redução de exacerbações, melhora na função pulmonar, qualidade de vida), perfil de segurança e reações adversas, bem como diretrizes atuais e perspectivas futuras para incorporação desses tratamentos na prática clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Asma Grave

A aplicação de terapias biológicas na asma grave representa uma das mais bem estabelecidas e clinicamente significativas inovações no campo das doenças respiratórias crônicas. A asma, enquanto entidade clínica heterogênea, manifesta-se por meio de diferentes fenótipos e endotipos que refletem distintas vias imunopatológicas subjacentes. A forma grave da doença, refratária ao tratamento convencional com corticosteroides inalados em altas doses e broncodilatadores de longa duração, constitui um desafio terapêutico substancial, frequentemente associado a exacerbações recorrentes, limitação funcional persistente e significativa deterioração da qualidade de vida. Nesse cenário, a identificação de subgrupos de pacientes com perfil inflamatório tipo 2, caracterizado por elevação de eosinófilos sanguíneos, aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e níveis elevados de IgE, tem permitido o direcionamento preciso de terapias imunobiológicas (Vatrella *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais específicos para mediadores centrais da cascata inflamatória tipo 2 transformou a abordagem terapêutica da asma grave. O omalizumabe, primeiro biológico aprovado para o tratamento da asma alérgica moderada a grave, atua sequestrando IgE livre, impedindo sua ligação aos receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes em mastócitos e basófilos. Com isso, inibe-se a ativação celular mediada por alérgenos e a subsequente liberação de mediadores inflamatórios, resultando em menor frequência de exacerbações, melhora do controle sintomático e redução da necessidade de corticosteroides sistêmicos (Eggel; Pennington; Jardetzky, 2024).

Em pacientes com asma eosinofílica, caracterizada por inflamação persistente mediada por IL-5, terapias anti-IL-5, como mepolizumabe e reslizumabe, têm se mostrado eficazes na supressão seletiva da eosinofilia, tanto no sangue periférico quanto no tecido pulmonar. O mepolizumabe, ao se ligar à IL-5 circulante, previne sua interação com o receptor específico em eosinófilos, resultando em apoptose dessas células e subsequente redução da inflamação tecidual. O benralizumabe, por sua vez, distingue-se por seu mecanismo de ação direcionado ao receptor alfa da IL-5 presente nos eosinófilos e basófilos, induzindo sua depleção por citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) (Massey; Suphioglu, 2022).

Outro avanço notável é representado pelo dupilumabe, anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor compartilhado pelas interleucinas IL-4 e IL-13, componentes centrais da sinalização Th2. Ao interferir nessa via, o dupilumabe reduz a produção de muco, a hiperresponsividade brônquica e a expressão de genes associados à inflamação epitelial tipo 2, sendo indicado tanto para asma eosinofílica quanto para asma com elevação de FeNO e presença de comorbidades associadas, como dermatite atópica e rinossinusite crônica com polipose nasal. Os dados clínicos disponíveis indicam melhora significativa da função pulmonar, aumento da proporção de pacientes sem exacerbações ao longo de um ano e impacto positivo na redução da carga inflamatória sistêmica (Lindsley *et al.*, 2025).

Cabe destacar que a seleção adequada dos candidatos às terapias biológicas requer avaliação criteriosa baseada em biomarcadores específicos, histórico clínico detalhado e análise do perfil inflamatório individual. A integração desses elementos diagnósticos com o conhecimento farmacodinâmico dos agentes disponíveis tem permitido uma abordagem terapêutica personalizada, alinhada aos princípios da medicina de precisão. Ainda que os benefícios clínicos estejam bem documentados, questões como custo-efetividade, adesão prolongada e monitoramento da resposta terapêutica continuam sendo objeto de investigação e refinamento contínuo da prática clínica (Chen *et al.*, 2023).

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC)

A aplicação de terapias biológicas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem sido objeto de crescente investigação, impulsionada pela necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes frente à heterogeneidade clínica e biológica dessa condição. A DPOC é tradicionalmente caracterizada por limitação crônica e irreversível ao fluxo aéreo, decorrente de um processo inflamatório persistente associado à exposição prolongada a partículas nocivas, como a fumaça do tabaco. No entanto, avanços recentes no campo da imunopatologia têm demonstrado que a DPOC não constitui uma entidade única, mas sim um espectro de fenótipos clínicos distintos, determinados por diferentes vias inflamatórias, padrões celulares e respostas terapêuticas. A partir desse reconhecimento, surgiu a hipótese de que subgrupos de pacientes, particularmente aqueles com inflamação eosinofílica persistente, poderiam se beneficiar de intervenções biológicas previamente empregadas no tratamento da asma grave (Martinez *et al.*, 2022).

Entre os alvos terapêuticos avaliados, destaca-se a interleucina 5 (IL-5), citocina responsável pela diferenciação, ativação e sobrevivência de eosinófilos. A presença de eosinofilia sanguínea tem sido correlacionada com maior risco de exacerbações agudas da DPOC e pior resposta aos corticosteroides inalados. Nesse contexto, agentes como mepolizumabe e benralizumabe foram investigados quanto ao seu potencial de modulação da resposta eosinofílica em pacientes com DPOC exacerbadora eosinofílica. Estudos clínicos randomizados, como o METREX e o GALATHEA, demonstraram resultados heterogêneos, com efeitos discretos na redução da taxa de exacerbações em subgrupos com contagem de eosinófilos elevada. Embora a magnitude dos benefícios tenha sido inferior à observada em pacientes com asma, os achados sugerem que a eosinofilia pode funcionar como biomarcador preditivo de resposta a essas terapias, desde que adequadamente quantificada e interpretada no contexto clínico individualizado (Hu *et al.*, 2025).

Outro alvo investigado tem sido a interleucina 33 (IL-33) e sua via de sinalização mediada pelo receptor ST2, associada à ativação de células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s), que desempenham papel relevante na perpetuação da inflamação tipo 2 em

subgrupos específicos de DPOC. Embora os dados clínicos sobre terapias anti-IL-33 ou anti-ST2 em DPOC ainda estejam em fases iniciais de desenvolvimento, os estudos pré-clínicos sugerem um papel patogênico importante dessa via em modelos murinos de doença exacerbada por vírus respiratórios (Gu *et al.*, 2024).

O omalizumabe, anticorpo monoclonal anti-IgE amplamente utilizado em asma alérgica, foi explorado em pacientes com DPOC com componente atópico ou comorbidade asmática, embora os resultados sejam limitados por heterogeneidade populacional e pela sobreposição fenotípica entre DPOC e asma, muitas vezes reunidas sob a designação de síndrome de sobreposição asma-DPOC (ACOS). A interpretação dos dados nesses casos é dificultada por limitações metodológicas e pela ausência de critérios diagnósticos padronizados para o fenótipo misto, o que restringe a aplicabilidade dos achados a populações amplas de pacientes com DPOC clássica (Cazzola *et al.*, 2022).

É importante destacar que, embora o desenvolvimento de terapias biológicas represente um avanço conceitual no entendimento da DPOC como doença multifatorial com potenciais alvos imunológicos, sua incorporação clínica ainda se encontra em estágio preliminar. A resposta inflamatória na DPOC é predominantemente neutrofílica, mediada por citocinas como TNF- α , IL-8 e outras quimiocinas, para as quais as terapias biológicas atuais ainda não demonstraram eficácia consistente. Tentativas anteriores de inibir diretamente o TNF- α , como o uso de infliximabe, resultaram em desfechos neutros ou desfavoráveis, com aumento de eventos adversos e mortalidade, evidenciando a complexidade da resposta inflamatória sistêmica na DPOC (Shamriz *et al.*, 2025).

Embora os dados emergentes indiquem que determinados subgrupos de pacientes com DPOC — especialmente aqueles com perfil eosinofílico persistente — possam obter algum benefício das terapias biológicas, o uso clínico rotineiro desses agentes na DPOC permanece restrito e requer validação adicional por meio de estudos com desenho robusto, definição precisa de biomarcadores e estratificação fenotípica rigorosa. O avanço na compreensão dos mecanismos patogenéticos envolvidos e o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos específicos são imperativos para viabilizar a aplicação plena das terapias biológicas no espectro clínico da DPOC (Sharma *et al.*, 2024).

FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística (FC) configura-se como uma enfermidade genética autossômica recessiva, resultante de mutações no gene que codifica a proteína reguladora da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR), localizada no braço longo do cromossomo 7. Tal proteína atua como um canal de cloro regulado por nucleotídeos cíclicos nas células epiteliais das vias aéreas, trato gastrointestinal, pâncreas e outros órgãos. As mutações no gene CFTR promovem alterações na expressão, no processamento pós-traducional, na localização ou na função da proteína, ocasionando um distúrbio multissistêmico cujo

fenótipo respiratório é caracterizado por desidratação do muco, falência na depuração mucociliar, inflamação crônica, infecções recorrentes e dano estrutural progressivo dos pulmões. O envolvimento pulmonar constitui a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população, razão pela qual os avanços terapêuticos direcionados à correção molecular da função do CFTR representam um marco na abordagem contemporânea da doença (Ramananda; Naren; Arora, 2024).

O advento das terapias biológicas moduladoras do CFTR redefiniu o paradigma de tratamento da FC ao introduzir intervenções que não apenas controlam manifestações clínicas secundárias, mas também atuam na raiz molecular do distúrbio. Tais agentes são classificados conforme sua função farmacológica em potenciadores, corretores e amplificadores da proteína CFTR. Ivacaftor, primeiro representante da classe dos potenciadores, aumenta a abertura do canal CFTR na membrana apical das células epiteliais, promovendo maior fluxo de cloro em pacientes com mutações do tipo gating, como G551D (Anwar *et al.*, 2024).

Em pacientes com a mutação F508del, a mais prevalente e associada à degradação precoce da proteína CFTR ainda no retículo endoplasmático, agentes corretores como lumacaftor e tezacaftor atuam promovendo o adequado enovelamento e transporte da proteína até a membrana celular. Quando combinados a potenciadores como ivacaftor, tais fármacos apresentam efeitos sinérgicos, culminando em melhora clínica significativa mesmo em pacientes homozigotos para F508del. A formulação tríplice contendo elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor representa a mais recente e robusta evolução dessa estratégia terapêutica. Este regime combina dois corretores com mecanismos de ação complementares ao potenciador, proporcionando melhora substancial na função pulmonar, redução acentuada das exacerbações e melhora da qualidade de vida em uma ampla gama de genótipos, incluindo heterozigotos para F508del com segunda mutação mínima (Terlizzi; Lopes-Pacheco, 2025).

Do ponto de vista farmacológico, essas terapias apresentam perfil de segurança favorável, embora demandem monitoramento laboratorial periódico, especialmente no que tange às enzimas hepáticas e interações medicamentosas. Seu uso requer a confirmação genotípica prévia, uma vez que a resposta terapêutica está intrinsecamente vinculada ao tipo e à combinação de mutações no gene CFTR, o que reforça o caráter personalizado dessas intervenções. A introdução precoce dessas terapias, inclusive em faixas etárias pediátricas, tem demonstrado potencial para modificar o curso natural da doença, retardando a deterioração funcional pulmonar e postergando ou mesmo evitando intervenções mais invasivas como o transplante pulmonar (Massey; Suphioglu, 2022).

Embora as terapias moduladoras do CFTR representem o avanço mais substancial no tratamento da FC nas últimas décadas, a heterogeneidade genotípica da população com FC implica que uma parcela ainda significativa de pacientes permanece inelegível para esses fármacos, especialmente aqueles portadores de mutações que resultam em

ausência completa da síntese proteica. Estratégias emergentes, como a terapia gênica e o uso de RNA mensageiro modificado, vêm sendo investigadas como alternativas para restaurar a expressão funcional do CFTR em populações genotipicamente não elegíveis aos moduladores disponíveis. Paralelamente, terapias biológicas complementares, como o uso de enzimas recombinantes — a exemplo da dornase alfa, que atua na redução da viscosidade do muco ao degradar o DNA extracelular de origem neutrofílica —, continuam desempenhando papel importante no manejo sintomático da doença, especialmente em pacientes com bronquiectasias avançadas e infecção pulmonar crônica (Torres-Herrero *et al.*, 2024).

DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES

O grupo heterogêneo de enfermidades caracterizadas por inflamação e fibrose progressiva do interstício pulmonar, com comprometimento variável dos alvéolos, septos interalveolares, vasos pulmonares e espaço subpleural. Dentre as DPIs, a fibrose pulmonar idiopática (FPI) é a entidade mais estudada, reconhecida por sua natureza inexoravelmente progressiva, padrão histopatológico de pneumonia intersticial usual (UIP) e prognóstico reservado. A patogênese dessas doenças envolve interação complexa entre fatores genéticos predisponentes, lesão epitelial alveolar recorrente, disfunção na reparação tecidual e ativação persistente de fibroblastos, culminando em deposição aberrante de matriz extracelular, colapso alveolar e perda irreversível da arquitetura pulmonar. A ausência de resposta satisfatória às abordagens anti-inflamatórias convencionais levou ao desenvolvimento de terapias direcionadas à modulação dos processos fibrogênicos centrais, inaugurando uma nova era no manejo dessas enfermidades (Jee; Corte, 2019).

Os agentes antifibróticos nintedanibe e pirfenidona representam os pilares atuais da terapêutica modificadora da doença na FPI. Nintedanibe, uma pequena molécula inibidora de tirosina quinase de múltiplos alvos, interfere na sinalização mediada por receptores de fatores de crescimento envolvidos na fibrogênese pulmonar, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento do fibroblasto (FGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Ao inibir essas vias, nintedanibe reduz a proliferação e migração de fibroblastos, atenuando a progressão da fibrose. Pirfenidona, por sua vez, exerce efeito antifibrótico, anti-inflamatório e antioxidante, modulando a expressão de citocinas pró-fibróticas como o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), amplamente implicado na transição epitelial-mesenquimal e na ativação de miofibroblastos. Ambos os agentes compartilham um perfil de eficácia semelhante, sendo recomendados como tratamento de primeira linha para FPI em diretrizes internacionais. A escolha entre eles deve considerar aspectos individuais como tolerabilidade, perfil de efeitos adversos e comorbidades associadas (Amati *et al.*, 2023).

Com o avanço da compreensão fisiopatológica, outras formas de DPI, como a pneumonite intersticial não específica (NSIP), a doença intersticial associada a doenças autoimunes e a sarcoidose pulmonar refratária, vêm sendo incluídas em investigações que avaliam o potencial benefício de terapias biológicas. Entre os agentes mais promissores, destaca-se o rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que depleta linfócitos B e tem demonstrado efeitos benéficos em formas autoimunes de DPI, particularmente na esclerose sistêmica com envolvimento pulmonar (Nagaraja *et al.*, 2024).

Outros alvos terapêuticos emergentes incluem a interleucina 6 (IL-6), mediadora da inflamação crônica em DPIs autoimunes, e a integrina $\alpha\beta 6$, envolvida na ativação local de TGF- β . Ensaios em fases iniciais vêm explorando a eficácia de anticorpos monoclonais e inibidores específicos contra esses alvos, com o objetivo de modular os eixos fibrogênicos em múltiplos níveis. Embora ainda não aprovados para uso clínico amplo, esses agentes representam uma estratégia racional baseada em mecanismos celulares e moleculares que sustentam a progressão da fibrose (Shen *et al.*, 2024).

A terapêutica das DPIs, sobretudo nas formas progressivas e resistentes à imunossupressão convencional, vem se beneficiando da transição de um modelo empírico para um modelo de precisão, orientado por biomarcadores, perfil histopatológico e características clínicas específicas. A incorporação de terapias biológicas e antifibróticas nesse cenário tem ampliado o horizonte terapêutico e permitido ganhos significativos em termos de preservação funcional, sobrevida e qualidade de vida. No entanto, a complexidade fenotípica das DPIs exige abordagem individualizada, reavaliação periódica da resposta terapêutica e monitoramento atento de eventos adversos, sobretudo hepatotoxicidade, efeitos gastrointestinais e risco de infecção (Jiang *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A introdução das terapias biológicas no tratamento das doenças respiratórias crônicas marca uma mudança relevante no paradigma tradicional, historicamente baseado em medidas de controle sintomático e de ação ampla. Essa transição reflete o avanço no entendimento dos mecanismos imunopatológicos que sustentam a inflamação persistente e a remodelação estrutural em condições como asma grave, fibrose cística, DPOC e doenças pulmonares intersticiais. Os agentes biológicos, ao atuarem de forma direcionada sobre citocinas, receptores e cascadas intracelulares específicas, permitem uma modulação mais precisa da progressão da doença.

Os benefícios desses tratamentos são evidentes em subgrupos fenotípicos bem definidos, com melhora na função pulmonar, redução de exacerbações, menor uso de corticosteroides sistêmicos e ganho na qualidade de vida. Sua utilização, contudo, depende de uma estratificação adequada dos pacientes, baseada em biomarcadores confiáveis, além do acesso igualitário às ferramentas diagnósticas e terapêuticas — realidade ainda

desigual em diversos contextos. Questões como custo elevado, necessidade de aplicação parenteral e resposta variável impõem desafios contínuos à sua implementação plena.

A trajetória das terapias biológicas insere-se em um movimento mais amplo de transformação na medicina respiratória, ancorado em abordagens personalizadas, colaboração entre especialidades e adoção de tecnologias inovadoras. No horizonte, ganham destaque a edição gênica, a terapia celular e o uso de inteligência artificial no apoio à decisão clínica. Tais avanços prometem tratamentos mais precoces, direcionados e sustentáveis. Mais do que novos medicamentos, essas terapias inauguram uma nova lógica de cuidado, centrada no paciente e respaldada por ciência de ponta. Para sua consolidação, é imprescindível investir em pesquisa, garantir acesso equânime e preparar os profissionais para uma prática clínica cada vez mais sofisticada.

REFERÊNCIAS

- AMATI, Francesco et al. Efficacy of pirfenidone and nintedanib in interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7849, 2023.
- ANWAR, Saba et al. Cystic Fibrosis: Understanding Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutation Classification and Modulator Therapies. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 92, n. 4, p. 263-277, 2024.
- BENDEN, Christian; SCHWARZ, Carsten. CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. **Pulmonary Therapy**, v. 7, n. 2, p. 377-393, 2021.
- CAZZOLA, Mario et al. Biologics in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disorder. **touchREVIEWS in Respiratory & Pulmonary Diseases**, v. 7, n. 1, 2022.
- CHARLES, David et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 52, n. 5, p. 616-627, 2022.
- CHEN, Chun-Yu et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 182, 2023.
- EGGEL, Alexander; PENNINGTON, Luke F.; JARDETZKY, Theodore S. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways. **Immunological reviews**, v. 328, n. 1, p. 387-411, 2024.
- GU, Shiya et al. The production, function, and clinical applications of IL-33 in type 2 inflammation-related respiratory diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1436437, 2024.
- HU, Khai-Chi et al. Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials Assessing the Effectiveness and Safety of Biological Treatments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. **Clinical Therapeutics**, 2025.

JEE, Adelle S.; CORTE, Tamera J. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD). **Drugs**, v. 79, n. 14, p. 1511-1528, 2019.

JIANG, Tingting et al. Drug-induced interstitial lung disease: a real-world pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System from 2004 to 2021. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 15, p. 20420986231224227, 2024.

LINDSLEY, Andrew W. et al. Asthma Biologics Across the T2 Spectrum of Inflammation in Severe Asthma: Biomarkers and Mechanism of Action. **Journal of Asthma and Allergy**, p. 33-57, 2025.

MARTINEZ, Fernando J. et al. Treatment trials in young patients with chronic obstructive pulmonary disease and pre-chronic obstructive pulmonary disease patients: time to move forward. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 205, n. 3, p. 275-287, 2022.

MASSEY, Oliver William; SUPHIOGLU, Cenk. Taking a breather: advances in interleukin 5 inhibition for asthma relief. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11166, 2022.

NAGARAJA, Vivek et al. Interstitial lung disease in autoimmune diseases. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 31, p. S139-S153, 2024.

RAMANANDA, Yashaswini; NAREN, Anjaparavanda P.; ARORA, Kavisha. Functional consequences of CFTR interactions in cystic fibrosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 6, p. 3384, 2024.

SHAMRIZ, Oded et al. Dual biological treatments in immune-mediated disorders: a single center experience. **BMC immunology**, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2025.

SHARMA, Surbhi et al. Combating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using nanocarriers. **Nanocarrier Drug Delivery Systems: Therapeutic and Diagnostic Medicine**, p. 57, 2024.

SHEN, Shuyi et al. Research Progress in pathogenesis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease from the perspective of pulmonary cells. **Autoimmunity Reviews**, p. 103600, 2024.

TERLIZZI, Vito; LOPES-PACHECO, Miquéias. Cystic fibrosis: new challenges and perspectives beyond elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 19, p. 17534666251323194, 2025.

TORRES-HERRERO, Beatriz et al. Opportunities for nanomaterials in enzyme therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 372, p. 619-647, 2024.

VATRELLA, Alessandro et al. Eosinophilic inflammation: an appealing target for pharmacologic treatments in severe asthma. **Biomedicines**, v. 10, n. 9, p. 2181, 2022.

VIEGI, Giovanni et al. Global burden of chronic respiratory diseases. **Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery**, v. 33, n. 4, p. 171-177, 2020.