

Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of asthma and other manifestations related to allergic diseases

Anticorpo monoclonal anti-IgE no tratamento da asma e de outras manifestações relacionadas a doença alérgica

Emanuel Sarinho¹, Álvaro Antonio Cruz²

Resumo

Objetivo: Descrever as características farmacológicas, a eficácia e a segurança do omalizumabe, o primeiro anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado para uso clínico, uma nova opção de tratamento da asma e das doenças alérgicas.

Fontes de dados: Pesquisa não sistemática na MEDLINE. Os principais artigos de revisão ou ensaios clínicos foram escolhidos com base em sua relevância segundo a opinião dos autores.

Síntese dos dados: O artigo destaca o importante papel da IgE na patogênese da doença alérgica, a lógica biológica para o uso da anti-IgE, as evidências que definiram a sua indicação atual na asma não controlada e possíveis indicações futuras, bem como as recomendações para uso clínico com doses ajustadas pelo peso e níveis séricos de IgE. O omalizumabe foi aprovado para uso em pacientes com asma grave não controlada que apresentem teste cutâneo positivo a pelo menos um aeroalérgeno relevante ou que apresentem IgE sérica alérgeno-específica para alérgenos relevantes, e cujo nível de IgE total esteja entre 30 e 700 UI/mL. Por enquanto, o uso deve ser restrito a pacientes maiores de 12 anos, mas é possível que a droga seja aprovada para uso a partir dos 6 anos de idade.

Conclusões: Em alguns pacientes, a asma grave não é controlada com as opções de tratamento disponíveis para prevenção de sintomas e exacerbações, exigindo o uso freqüente ou prolongado de corticosteróides sistêmicos. Esses pacientes poderiam se beneficiar de tratamento com anti-IgE depois de reavaliação meticulosa das possíveis razões para a falta de controle da sua asma.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S127-32: Omalizumabe, anti-IgE, asma, asma grave, rinite alérgica, dermatite atópica.

Introdução

A IgE é a molécula-chave das reações alérgicas imediatas. Foi identificada em 1966, quando Ishizaka verificou que a reagina das reações anafiláticas era, na realidade, uma imunoglobulina, a IgE. A demora dessa descoberta se deve ao fato de a IgE ser um anticorpo citofílico com

Abstract

Objectives: To report on the pharmacology, efficacy and safety of omalizumab, a new option for the treatment of asthma and allergic diseases and the first monoclonal anti-IgE antibody approved for clinical use.

Sources: MEDLINE, a non-systematic search including reviews and original papers, chosen according to their relevance in the authors' opinion.

Summary of the findings: The paper emphasizes the central role IgE plays in allergic diseases and the biological rationale for its use, the evidence upon which the current recommendations for the use of anti-IgE in uncontrolled asthma are based and its possible future applications, in addition to the recommendation that in clinical practice doses must be adjusted for weight and serum IgE levels. Omalizumab was approved in Brazil for patients with severe uncontrolled asthma presenting with a positive skin prick test for one or more relevant aeroallergen, or IgE specific to a relevant allergen detected in serum, having a total IgE level of between 30 and 700 UI/mL. For the time being its use should be restricted to patients aged 12 years or more, but there are prospects that it will be licensed for use with children over 6 years old.

Conclusions: Some severe asthma cases cannot be controlled with the regular treatment options aimed at preventing symptoms and exacerbations, and so require frequent or prolonged use of systemic corticosteroids. These patients may benefit from treatment with anti-IgE, after a meticulous reevaluation of possible reasons for the failure to control asthma.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S127-32: Omalizumab, anti-IgE, asthma, severe asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

concentração sérica tão baixa que não era detectada pelas técnicas disponíveis da época^{1,2}.

Após a exposição alérgica, na fase de sensibilização, logo após ser sintetizada pelos plasmócitos, a IgE pode ser detectada no soro, mas a maior parte encontra-se fixada aos basófilos e aos mastócitos pelos receptores de alta afinidade (FcεRI). Esses receptores aprisionam a IgE através do terceiro domínio da região constante da cadeia pesada (CH3). Quando ocorre novo contato com o antígeno, inicia-se a fase efetora, com a formação de uma ponte que permite a ligação bivalente de duas moléculas da imunoglobulina E com o alérgeno. Esse processo desencadeia a degranulação celular, com liberação e neoformação de inúmeros mediadores e citocinas².

1. Professor adjunto, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.

2. Professor adjunto, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Como citar este artigo: Sarinho E, Cruz AA. Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of asthma and other manifestations related to allergic diseases. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S127-32.

Embora seja conhecida há mais de 30 anos, a função natural da IgE, em termos biológicos, ainda é um mistério. Sabe-se que, em várias helmintíases, os títulos séricos da IgE encontram-se bastante elevados; porém, há dúvidas sobre se esse aumento reflete um papel na defesa contra helmintos ou se é apenas um mecanismo de escape dos parasitas, oriundo da hiperprodução de interleucina 4 (IL4) com resultante aumento policlonal não-funcional da IgE^{3,4}. Apesar das dúvidas quanto à efetiva função biológica da IgE em relação ao processo patológico da alergia, essa imunoglobulina é reconhecida como o fator indutor central do processo anafilático. Portanto, a neutralização ou inibição da síntese da IgE poderia ser uma opção racional no tratamento das doenças alérgicas^{1,2,5}.

A utilização de uma anti-IgE tem sido um desejo dos estudiosos do assunto, por apresentar evidente racional biológico: atuação antes do aparecimento do sintoma, estabelecimento de ação protetora prévia ao processo inflamatório e ação direta contra o alvo do processo alérgico^{2,6}. Com o amadurecimento da idéia da anti-IgE, foi sintetizado em laboratório um anticorpo que não tem efeito desencadeante do processo inflamatório alérgico⁷. A molécula sintetizada deveria apresentar alta afinidade tanto pela IgE sérica como pela IgE recém-sintetizada, que se encontra ainda fixada na membrana do linfócito B. Por outro lado, deveria ser inativa frente à IgE ligada ao receptor de alta afinidade (FcεRI) fixado na superfície da membrana dos basófilos e mastócitos, bem como também não deveria reconhecer a IgE ligada ao receptor de baixa afinidade (FcεRII ou CD23) distribuído de forma abundante em várias células do organismo⁸⁻¹¹. Os testes em animais de laboratório e os ensaios clínicos corroboraram essas propriedades, que foram estabelecidas como metas no processo de engenharia molecular que resultou na síntese do omalizumabe⁹⁻¹¹.

O omalizumabe, um anticorpo sintético não-anafilático, representa uma nova classe de medicamento no tratamento das alergias: os imunomoduladores monoclonais. Aprovado para uso clínico, o omalizumabe, um anticorpo anti-IgE, atua impedindo a fixação da IgE ao receptor de alta afinidade existente nos mastócitos e basófilos desde a fase aferente inicial da resposta alérgica, além de bloquear a fixação dessa imunoglobulina ao receptor de baixa afinidade existente no linfócito B e em vários tipos celulares^{7,9-13}.

Os receptores de alta afinidade que não foram ocupados reduzem, através de um mecanismo de retro-alimentação, a própria síntese, fazendo com que, ao longo do tempo, o mastócito esteja menos disponível à degranulação mediada pela IgE. Os linfócitos B que apresentam a IgE de membrana bloqueada pelo anticorpo sintético passam a apresentar processo acelerado de apoptose (morte celular programada). Assim sendo, os objetivos do omalizumabe são bloqueio da IgE na membrana linfocitária e captação da IgE sérica livre. Esse objetivos são realizados com risco praticamente nulo de anafilaxia, pois há a inativação funcional dos receptores de alta e baixa afinidade (CD23), que são os responsáveis pela ação biológica da imunoglobulina E.

Esses efeitos já foram demonstrados experimentalmente pela redução da IgE total livre sérica, pela redução da

expressão de receptores de alta afinidade nos mastócitos e pela redução de linfócitos B expressando IgE na membrana celular. Ademais, o sítio de ligação do omalizumabe com a molécula de IgE é justamente o ponto onde a IgE se ligaria aos receptores celulares^{14,15}.

Em pacientes asmáticos alérgicos com quadro grave sem controle com corticosteróides inalatórios associados a broncodilatadores de longa ação, o bloqueio da IgE com omalizumabe pode resultar em melhora sensível do quadro clínico^{16,17}.

Características do omalizumabe – o primeiro Anti-IgE em uso clínico

Há vários tipos de anticorpo anti-IgE sintetizados, mas o que encontra-se liberado para uso clínico é o omalizumabe, que foi clonado em 1992¹⁰.

A Tabela 1 explica didaticamente o motivo pelo qual o anticorpo anti-IgE disponível na prática clínica chama-se omalizumabe. A molécula é um anticorpo humanizado do tipo IgG1 em 95% da estrutura. A esse anticorpo permanecem acoplados 5% de anticorpo murino que funciona como epítipo contra a fração do domínio Cε3 da IgE, que é a parte da imunoglobulina humana que se fixa ao receptor de alta afinidade existente nos mastócitos e basófilos¹⁸.

Tabela 1 - Processo de definição do nome omalizumabe para o primeiro anti-IgE humano disponível para uso clínico

Omalizumab (em inglês)
<i>Murine Antibody</i> (anticorpo murino)
<i>Linked</i> (Liga-se) ao domínio Cε3 – FcεR1
<i>Humanized</i> (humanizado) 95% – IgG1
<i>IgE specific antibody</i> (anticorpo IgE específico) – 5%

Como o omalizumabe é dirigido contra o domínio Cε3 existente na fração constante da cadeia pesada de todas as moléculas de IgE, ele se liga de forma inespecífica a toda e qualquer IgE solúvel presente no organismo, e essa ligação faz com que haja a formação de complexos solúveis que são eliminados sem a ativação do complemento¹¹. Portanto, pode-se afirmar que o omalizumabe é uma imunoglobulina do isótipo IgG1 que funciona como bloqueador inespecífico da IgE, apresentando as seguintes características: liga-se com a IgE sérica livre inibindo a ligação da IgE com o receptor de alta afinidade, mas não atua quando a IgE já se encontra ligada ao mastócito, o que impede a degranulação e evita a ativação do complemento. Quando o omalizumabe se liga à IgE livre forma pequenos imunocomplexos inertes desprovidos de qualquer atividade biológica, que não fixam o complemento e são eliminados pelo sistema retículo-endotelial¹²⁻¹⁵.

Apesar de se ligar à IgE sérica livre, o omalizumabe não reconhece a IgA, IgG ou IgM, e também não atua sobre a IgE já fixada nos mastócitos ou basófilos. Portanto, não há risco de degranulação. Existe ainda a possibilidade de que o omalizumabe, por mecanismo de retroalimentação, reduza a produção do receptor de alta afinidade da IgE¹⁴.

Na fase pré-clínica, o omalizumabe demonstrou ser seguro, com efeitos colaterais semelhantes ao placebo, e não houve formação de anticorpos contra a anti-IgE¹⁴. Estudos de farmacocinética em seres humanos demonstram que não há necessidade de ajuste de doses por sexo, raça ou idade em pacientes maiores de 12 anos^{19,20}. Após a aplicação do produto, ocorre aumento dos níveis séricos de IgE total devido à eliminação lenta dos imunocomplexos IgE-omalizumabe. Contudo, os níveis séricos de IgE total livre caem dramaticamente em mais de 96% dos casos 1 hora após a aplicação do medicamento. Esses níveis são mantidos com a continuação da aplicação do produto¹⁰.

Em seres humanos, o produto é muito bem tolerado na maioria dos pacientes, permitindo a queda acentuada da concentração da IgE sérica total livre por 4 a 6 semanas, devido à sua longa meia-vida com apenas uma injeção subcutânea. Isso se explica pelo fato de a anti-IgE ser uma imunoglobulina do isótipo IgG1, que é lentamente eliminada pelas células do sistema retículo-endotelial existentes nos sinusóides hepáticos^{10,12,13,15}. Os estudos clínicos com uso prolongado demonstram que há redução no número de receptores de alta afinidade na superfície de basófilos, bem como redução na expressão do receptor de baixa afinidade em outras células inflamatórias²¹.

Algumas precauções devem ser tomadas nos pacientes em uso de omalizumabe. Deve-se ressaltar que o produto não é indicado nos episódios agudos de asma, e mesmo quando há boa resposta ao produto deve-se evitar a suspensão intempestiva do corticóide. É importante lembrar que o médico deve usar a dose adequada (0,016 mg/kg/

nível de IgE total em UI/mL), conforme recomendado na Tabela 2, para que o tratamento seja eficaz. Entre as inúmeras variáveis estudadas, o peso do paciente e o nível inicial de IgE total foram os fatores mais importantes na definição da dose necessária de omalizumabe para ser alcançada a resposta terapêutica¹⁰. O início do efeito clínico do medicamento pode demorar de 12 até 16 semanas para ser observado. Após esse período, o paciente que não apresentar melhora dos sintomas e qualidade de vida deve procurar outra opção terapêutica. Atualmente, estão em andamento estudos para avaliar o omalizumabe em pacientes menores de 12 anos^{10-12,15}.

O efeito do omalizumabe foi correlacionado à queda da IgE total livre para menos de 50 ng/mL. A meta do tratamento é obter uma dose de omalizumabe, baseada no nível de IgE total, que seja suficiente para reduzir o nível de IgE total livre para em torno de 25 ng/mL em mais de 95% dos pacientes^{10,21}. O omalizumabe também melhorou a eficácia e a segurança da imunoterapia. Talvez, no futuro, seja usado em associação com essa abordagem para promover melhor tolerância clínica e avanço no tempo desse tipo de tratamento, tanto na asma quanto na rinite alérgica^{12,22,23}.

O uso clínico do omalizumabe tem levantado algumas questões que não estão completamente esclarecidas. Apesar da redução da IgE total livre ser seguida de melhora rápida em alguns pacientes, em outros a melhora clínica demora a acontecer, ou, às vezes, nem acontece, mesmo com a redução da IgE livre total para zero²²⁻²⁴.

Uso em asma grave

A remoção da a IgE circulante, impedindo sua fixação em receptores de baixa e alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos, representa mais um passo no tratamento da asma e de outras doenças mediadas pela IgE^{10,20-22,24}.

Tabela 2 - Dose total recomendada do omalizumabe de acordo com o nível sérico de IgE total e o peso corporal para o período de 4 semanas. O medicamento é apresentado em ampolas de 150 mg e não deve exceder a dose de 150 mg por sítio de injeção, nem a dose total de 300 mg por dia de administração. Quando se faz necessária uma dose superior a 300 mg por mês, ela deve ser subdividida e aplicada a cada 2 semanas

Nível basal de IgE (UI/mL)	Peso corporal em kg								
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-125	125-150
30-100	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg
100-200	150 mg	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	600 mg
200-300	150 mg	300 mg	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	750 mg
300-400	300 mg	300 mg	450 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg		
400-500	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg	750 mg	750 mg		
500-600	300 mg	450 mg	600 mg	600 mg	750 mg				
600-700	450 mg	450 mg	600 mg	750 mg					

O omalizumabe foi desenvolvido para o tratamento de doença alérgica, e apresenta reconhecida eficácia no tratamento de asma moderada e grave e no tratamento de rinite alérgica, sazonal ou perene. Porém, a recomendação atualmente estabelecida é para os casos de asma grave refratária^{12,15,22}. O omalizumabe inibiu a fase precoce e tardia da reação asmática induzida por alérgeno e preveniu o desenvolvimento de eosinofilia e de hiperreatividade brônquica¹².

Estudos conduzidos em pacientes com asma moderada e grave demonstraram redução no uso de corticosteróide e nas exacerbações da asma quando o omalizumabe foi usado por via intravenosa²⁵⁻²⁷. Outros estudos que utilizaram omalizumabe subcutâneo em dose padrão de 0,016 mg/kg por UI/mL de IgE sérica a cada 4 semanas também demonstraram redução no uso de corticosteróide inalado, nos sintomas e no uso de medicação de resgate²⁸⁻³⁰. Em três estudos adicionais, a frequência de exacerbações da asma, definidas como aumento na dose de corticosteróide inalado ou tratamento com corticosteróide oral ou intravenoso, diminuiu significativamente em comparação ao grupo placebo. Os mesmos estudos relataram ainda redução no uso de medicação de resgate e melhora na qualidade de vida³¹⁻³³. O omalizumabe tem sido consistentemente relacionado com melhora do paciente asmático grave não-controlado, tanto no que se refere aos sintomas da asma, com melhor tolerância à exposição ao ambiente, bem como no que se refere à realização de atividades diárias e ao bem-estar emocional. Um estudo que utilizou omalizumabe subcutâneo em portadores de asma grave, em uso de altas doses de corticosteróide inalado associado a broncodilatador de longa duração (LABA), demonstrou redução nos episódios de exacerbação, na gravidade das exacerbações e nas visitas a serviços de emergência³⁴.

Holgate et al.²⁴, em estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo, estudaram pacientes com asma grave em uso de altas doses de corticosteróide inalado. No grupo que usou o omalizumabe houve redução significativa no uso de esteróides inalatórios, nas exacerbações agudas, no consumo de broncodilatador de resgate e evidente melhora na qualidade de vida.

A eficácia do omalizumabe foi também investigada em pacientes portadores de asma grave em uso concomitante de corticosteróide oral, anti-leucotrienos e LABA. O omalizumabe reduziu significativamente a deterioração do quadro e demonstrou, assim, que a associação deste anticorpo monoclonal ao tratamento de pacientes portadores de asma grave, sob terapia padrão mas com pobre controle da sintomatologia, pode efetivamente ser benéfica¹⁷.

Um ensaio clínico que envolveu 1.405 pacientes com asma moderada e grave demonstrou que a anti-IgE reduziu a taxa de exacerbações graves, bem como a procura por serviços de emergências e as hospitalizações³⁵. Segundo revisão sistemática Cochrane, o omalizumabe foi capaz de apresentar efeito poupador de esteróides, mas a vantagem desse efeito deve ser avaliada segundo a sua relação custo/benefício. Sobre esse aspecto são necessários estudos adicionais, especialmente incluindo pacientes pediátricos³⁶.

Atualmente, o omalizumabe encontra-se aprovado nos Estados Unidos para pacientes maiores de 12 anos com asma persistente moderada ou grave, que apresentem teste cutâneo ou exame *in vitro* positivo para um aeroalérgeno, que não estejam bem controlados com esteróide inalatório e cujo nível sérico de IgE total esteja entre 30 e 700 UI/mL^{13,21,37}. Na Comunidade Européia e no Brasil, a aprovação restringe-se ao tratamento da asma grave.

Uso em rinite alérgica

Ficou demonstrado que o tratamento sistêmico com o omalizumabe diminui os sintomas e promove melhora na qualidade de vida de pacientes com rinite alérgica moderada/grave³⁸. Estudos conduzidos por Plewako et al.³⁹ em pacientes com rinite alérgica sazonal demonstraram diminuição na contagem de eosinófilos no sangue e na mucosa nasal na estação polínica. Esse dado teve correlação com os níveis de IgE livre. Chervinsky et al.⁴⁰ estudaram pacientes com rinite alérgica moderada/grave e demonstraram significativa melhora nos sintomas, com redução no consumo de anti-histamínicos para controle de exacerbações e melhora na qualidade de vida desses pacientes.

Assim, o omalizumabe tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas e na melhora da qualidade de vida de pacientes com rinite alérgica perene ou sazonal, representando mais uma possibilidade no arsenal terapêutico para tratamento da rinite alérgica, tanto de forma isolada como associado à imunoterapia^{41,42}.

Uso em doenças dermatológicas alérgicas

O omalizumabe ainda não foi adequadamente avaliado para o tratamento das doenças alérgicas de pele. A maioria dos pacientes com dermatite atópica têm história familiar de atopia e boa parte deles apresentam nível sérico elevado de IgE, como também teste de sensibilidade imediata ou IgE sérica específica positivos para antígenos alimentares ou inalantes. Dados clínicos e experimentais sugerem que a IgE participa ativamente da patogênese da dermatite atópica, da urticária aguda, do angioedema e de alguns casos de urticária crônica com auto-anticorpos⁴³. Já foi demonstrado que a resposta imune IgE-mediada promove processo inflamatório na pele. Na dermatite atópica, a ligação da IgE à célula de Langerhans promove a liberação de citocinas do tipo Th2, com conseqüente instalação do processo inflamatório. Houve melhora de lesões de dermatite atópica recalcitrante em pacientes que usaram omalizumabe, mostrando que este medicamento pode ser útil na dermatite atópica^{44,45}. Todavia, os pacientes costumam ter níveis muito altos de IgE, limitando a utilização do omalizumabe. Estudos controlados são necessários para definir a eficácia e a tolerabilidade do omalizumabe na dermatite atópica em outras condições dermatológicas alérgicas.

Uso em anafilaxia e alergia alimentar

Para os casos de reação de intolerância a alimentos

mediada por IgE, não existem estudos controlados a respeito da aplicabilidade do omalizumabe. Contudo, estudos com outra anti-IgE, aplicada experimentalmente em humanos, constatou maior tolerância ao amendoim em indivíduos com reação anafilática a esse alimento, o que poderia prevenir reações graves após a sua ingestão acidental⁴⁶. Isso poderia representar uma indicação adicional, caso seja comprovado também com o omalizumabe, que é a anti-IgE aprovada para comercialização e uso em seres humanos.

Segurança do medicamento em crianças

A prevalência de asma em crianças, a despeito do avanço no diagnóstico e terapêutica nos últimos anos, tem aumentado significativamente. Em estudo duplo-cego, placebo-controlado, com pacientes entre 6 e 12 anos de idade em uso regular de corticosteróide inalado e broncodilatador de curta duração, o uso do omalizumabe na dose padrão de 0,016mg/kg/IgE(UI/mL) a cada 4 semanas levou à redução no uso de corticosteróide inalado, bem como do nível sérico de IgE total livre⁴⁷. Os eventos adversos mais frequentemente associados ao omalizumabe foram cefaléia e infecção de vias aéreas superiores, que também ocorrem com frequência semelhante entre as crianças do grupo placebo. Também ocorreu urticária, em geral sem gravidade. Um paciente apresentou urticária grave, mas não foi comprovada a relação causal com o uso do omalizumabe. O estudo demonstrou a eficácia e a tolerabilidade do omalizumabe nesse grupo de pacientes, sugerindo, assim, que a droga pode oferecer uma nova opção terapêutica no tratamento de asma alérgica infantil⁴⁷. As pesquisas demonstram efeito benéfico do omalizumabe na asma grave infantil, com melhora nos mediadores de inflamação e na qualidade de vida⁴⁸⁻⁵⁰. Contudo, estudos adicionais são necessários para ampliar o número de crianças observadas.

Tolerabilidade

Os eventos adversos mais frequentes nos estudos com omalizumabe foram cefaléia, que afetou de 1 a 10% dos pacientes, e reações no local da injeção, tais como dor, edema, eritema e prurido. Eventos pouco frequentes que ocorreram em menos do que 1% dos pacientes foram ganho de peso, hipotensão postural, tonturas, sonolência, parestesias, faringite, broncoespasmo paradoxal, náuseas, diarreia, dispepsia e efeitos cutâneos como rubor, urticária, exantema, prurido, edema de membros inferiores e fotossensibilização⁵¹. A possibilidade de infecções por parasitas e de anafilaxia foram consideradas como eventos raros, com frequência menor do que 1 por 1.000 pacientes a usarem o produto⁵².

As reações anafiláticas relatadas com o omalizumabe foram raras e ocorreram, em geral, nos primeiros 30 minutos após a sua aplicação, precedidas de urticária e/ou edema de língua ou glote. Por isso, recomenda-se que o paciente fique em observação após a administração da medicação. Naqueles em quem houver reação de hipersensibilidade devem ser prontamente instituídas medidas terapêuticas e interrompido o tratamento com o

produto. Estudo realizado no Brasil por Cruz et al. em 139 crianças e adultos jovens com risco elevado para geohelmintíases, acompanhados por 1 ano, verificou que, embora tenha havido tendência para maior número de infecções helmínticas entre os tratados com omalizumabe, a ocorrência de manifestações clínicas de eventos adversos com o produto foi semelhante à registrada para o placebo, exceto no que se refere à presença de sintomatologia no local da aplicação⁵³.

Conclusão

A asma é uma doença multicausal. Entre aqueles cuja doença seja predominantemente mediada por IgE, há um racional biológico plausível de benefício com o tratamento utilizando omalizumabe. Na prática, as indicações atuais se restringem apenas aos pacientes com asma grave que não apresentam uma boa resposta aos agentes terapêuticos usuais, o que torna a escolha dos candidatos complexa. O paciente asmático com processo predominantemente alérgico, com redução nos parâmetros de função pulmonar e história de exacerbações frequentes, não controlado com as opções de tratamento disponíveis para prevenção de sintomas e exacerbações, fazendo com que haja necessidade de corticosteróides sistêmicos em uso frequente ou prolongado, poderia beneficiar-se de tratamento com anti-IgE, depois de reavaliação meticulosa das possíveis razões para a falta de controle da sua asma⁵⁴.

Referências

- Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:459-65.
- Infuhr D, Cramer R, Lamers R, Achatz G. Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy.* 2005;60:977-85.
- Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunol.* 2004;26:455-67.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science.* 2002;296:490-4.
- Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:408-16.
- Corry DB, Kheradmand F. Control of allergic airway inflammation through immunomodulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S461-4.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:184-90.
- Berger WE. What is new in antiimmunoglobulin E asthma therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:428-34.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354: 2689-95.
- Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, Deniz Y. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:491-8.
- Soresi S, Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(2 Suppl 1):S15-23.
- Brownell J, Casale TB. Anti-IgE therapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:551-68.

13. Marcus P; Practice Management Committee, American College of Chest Physicians Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice: practice management implications. *Chest*. 2006;129:466-74.
14. Wagelie-Steffen AL, Kavanaugh AF, Wasserman SI. Biologic therapies for the treatment of asthma. *Clin Chest Med*. 2006;27:133-47.
15. Clark J, Chiang D, Casale TB. Omalizumab in the treatment of allergic respiratory disease. *J Asthma*. 2006;43:87-93.
16. Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:443-51.
17. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slaviv R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy: (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60:309-16.
18. Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, Hamelmann E. Anti-IgE therapy in allergic asthma. current drug targets. *Inflamm Allergy*. 2005;4:551-64.
19. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol*. 2000;18:158-62.
20. Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med*. 2005;7:27.
21. Lanier BQ. Unanswered questions and warnings involving anti-immunoglobulin E therapy based on 2-year observation of clinical experience. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:435-9.
22. Clark J, Chiang D, Casale TB. Omalizumab in the treatment of allergic respiratory disease. *J Asthma*. 2006;43:87-93.
23. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al; Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:134-40.
24. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:496-506.
25. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Wautrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1966-73.
26. Jonkers RE, van der Zee JS. Anti-IgE and other new immunomodulation-based therapies for allergic asthma. *Neth J Med* 2005;63:121-8.
27. Buhl R. Omalizumab (Xolair®) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respir Med*. 2003;97:123-9.
28. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl H, O'Brien J, Fox H, et al. The IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254-61.
29. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:E36.
30. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59:701-8.
31. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20:1088-94.
32. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics*. 2002;110:E55.
33. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:278-84.
34. Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, Revicki DA. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:316-26.
35. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:87-90.
36. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004.
37. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004;125:1378-86.
38. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gestner B, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after pre-seasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy*. 2004;59:973-9.
39. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:68-71.
40. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgcock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:160-7.
41. Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ. Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S376-85.
42. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:501-10.
43. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M, et al. Serum IgG antibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest*. 1995;96:2006-12.
44. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:68-72.
45. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:168-70.
46. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2003;348:986-93.
47. Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:776-82.
48. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:182-8.
49. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108:E36.
50. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics*. 2004;113:e308-12.
51. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:632-8.
52. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Howarth PH, Haitchi HM, Babu S, et al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:496-506.
53. Cooper PJ, Lima F, Sarinho EC, Ayre G, Martin C, Fox H, Cruz AA. Safety of Anti-IgE Therapy with Omalizumab in Allergic Patients at Risk of Geohelminth Infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S9.
54. Cruz AA. Asma, Um Grande Desafio. Rio de Janeiro: Atheneu; 2004.

Correspondência:

Emanuel Sarinho

Av. Parnamirim, 327/202 - Parnamirim

CEP 52060-000 - Recife, PE

Tel.: (81) 3441.4801/9994.1144

E-mail: emanuel.sarinho@gmail.com