

# TERAPIA ANTI-IGE EM ALERGIA RESPIRATÓRIA

---

NELSON GUILHERME CORDEIRO  
EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA

---

## RESUMO

A asma brônquica está entre as doenças crônicas mais prevalentes mundialmente. Apesar do avanço do conhecimento científico na fisiopatologia do mecanismo inflamatório da asma e de várias diretrizes padronizadas, a asma permanece associada à alta morbidade e mortalidade, além de custos econômicos significativos.

A prevalência de asma alérgica, que corresponde a até 80% dos casos de asma brônquica, assim como de rinite alérgica, está intimamente relacionada com o nível sérico de IgE. Níveis aumentados de IgE correlacionam-se com asma fatal, sibilância persistente e aumento da hiper-responsividade (HRB) das vias aéreas humanas.

A imunoterapia com anti-IgE não é um tratamento para a crise, e está indicada para uso contínuo em asma de difícil controle, isto é, naqueles pacientes com asma grave que permanecem sintomáticos apesar da terapia diária otimizada/maximizada de acordo com os últimos consensos e diretrizes nacionais e internacionais para o controle da asma.

A introdução do uso de anticorpos monoclonais para a asma de difícil controle veio pelo

menos em parte, preencher uma necessidade não atendida pelas opções terapêuticas disponíveis até recentemente.

PALAVRAS-CHAVE: *Asma brônquica; Anticorpo monoclonal; Omalizumabe.*

## 1. INTRODUÇÃO

A asma está entre as doenças crônicas mais prevalentes, afetando 300 milhões de pessoas mundialmente. Apesar do avanço do conhecimento científico na fisiopatologia do mecanismo inflamatório da asma e de várias diretrizes padronizadas, a asma permanece associada à alta morbidade, e mortalidade, além de custos econômicos significativos.

A introdução do uso de anticorpos monoclonais para a asma de difícil controle, que corresponde a menos de 5% do total de asmáticos, veio, pelo menos em parte, preencher uma necessidade não atendida pelas opções terapêuticas disponíveis até recentemente, principalmente para aqueles indivíduos que tem um grande número de exacerbações, geralmente de grande gravidade, que requerem um grande número de internações por asma e tem, consequentemente, um elevadíssimo impacto na sua

qualidade de vida<sup>4</sup>.

Em 1986, foi liberado para uso terapêutico o primeiro anticorpo monoclonal, o Muromonabe (um anti-CD3 com ação imunossupressora). A partir de então, dezenas de novos anticorpos monoclonais foram disponibilizadas para uso em diversas doenças, dentre elas destacam-se: a artrite reumatoide e doenças inflamatórias intestinais, linfoma de células B, leucemias, esclerose múltipla, degeneração macular e doenças alérgicas.

A descoberta dos anticorpos monoclonais através do desenvolvimento de sofisticadas técnicas laboratoriais *in vivo* e *in vitro* permitiu a produção de clones de anticorpos idênticos, específicos e imortalizados (Fig.1). Isso só foi possível pela obtenção de células híbridas (hibridomas) resultantes da fusão de células B com células de mieloma. Assim, cada hibridoma é capaz de produzir um único tipo de anticorpo monoclonal direcionado a uma única estrutura química (antígeno-alvo).

Para padronizar a identificação dos diversos anticorpos monoclonais foi criada nomenclatura na qual o sufixo mab (de monoclonal antibody) corresponde à designação de anticorpo monoclonal, sendo precedido por terminações como: xi (quimera); o (camundongo); a (rato);

e (hamster); i (primata); zu (humanizado); u (humano). Assim, em relação ao Omalizumabe (cujo nome comercial é Xolair<sup>®</sup>) identificamos que: OMA (nome batizado pela indústria farmacêutica); LI (imune); ZU (humanizado); MAB (anticorpo monoclonal).

## 2. PAPEL DA IGE NA ASMA

A imunoglobulina E (IgE) é uma das cinco classes de imunoglobulinas ou anticorpos que evoluíram para exercer diferentes papéis no sistema imune humano. Como outros anticorpos, a IgE compreende duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas que são covalentemente ligadas por pontes dissulfeto. A molécula de IgE pode ser dividida em fragmentos conhecidos como Fab (fragmento conjugador de antígeno) e Fc (fragmento cristalizável). O antígeno liga-se a região Fab da IgE através de sequências de aminoácidos infinitamente variáveis, conhecidas como regiões determinantes de complementaridade (CDR), que se ligam à componentes específicos (ou epitopos) do antígeno. Indivíduos alérgicos produzem anticorpos IgE específicos para antígenos que não são nocivos para os indivíduos não alérgicos.

Essa imunoglobulina tem a capacidade de se ligar a receptores de superfície de alta ou baixa

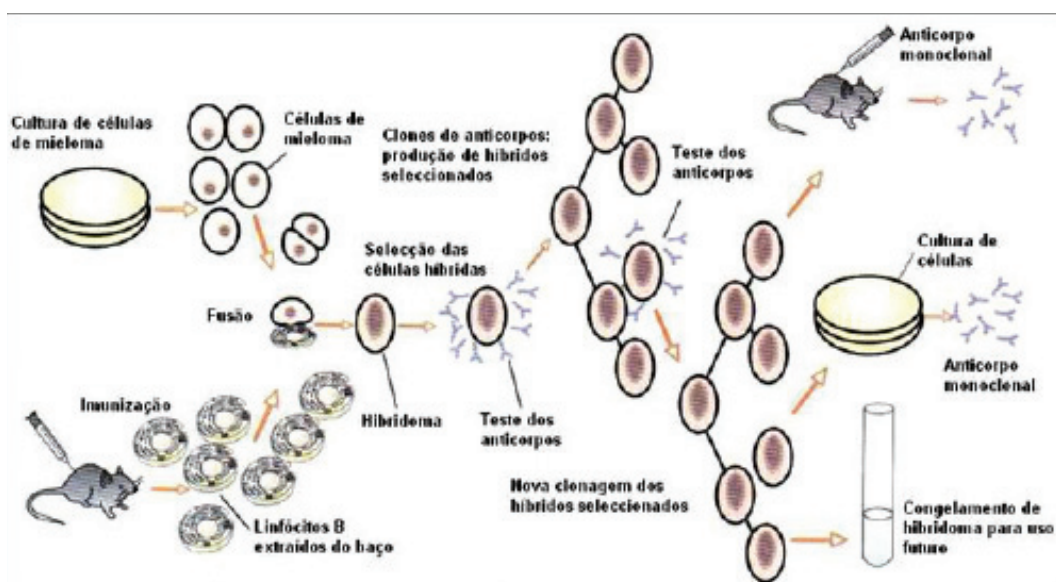


FIGURA 1. PROCEDIMENTO PARA A PRODUÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS. ([HTTP://PWP.NETCABO.PT/SISTEMA.IMUNE/BIOTECHNOLOGIA\\_NO\\_DIAGNOSTICO\\_TERAPEUTICA.HTM](http://pwp.netcabo.pt/sistema.imune/biotechnologia_no_diagnostico_therapeutica.htm))

afinidade de células como mastócitos, basófilos, eosinófilos e células de Langerhans. Em reexposições, os alérgenos se unem a IgE ancorada a essas células, ocasionando a liberação de mediadores pré-formados, neoformados e de citocinas que, em última instância, são responsáveis pelas manifestações clínicas da asma, tanto da fase imediata quanto da fase tardia<sup>6</sup>.

A prevalência de asma alérgica, que corresponde a até 80% dos casos de asma brônquica, assim como de rinite alérgica, está intimamente relacionada com o nível sérico de IgE. Aumento dos níveis de IgE associam-se a maior expressão de receptores de alta afinidade (FCεRI) em mastócitos e basófilos, que levam a diminuição da apoptose destas células, com conseqüente aumento de sua sobrevivência. Além disso, níveis aumentados de IgE correlacionam-se com asma fatal, sibilância persistente e aumento da hiper-responsividade (HRB) das vias aéreas humanas.

### 3. MECANISMO DE AÇÃO DO OMALIZUMABE

O omalizumabe é um recente anticorpo

monoclonal humanizado recombinante anti-imunoglobulina E (anti-IgE), que age impedindo a ligação da IgE com o receptor de alta afinidade (FcεRI) nos mastócitos e basófilos. Mais de 95% da molécula de omalizumabe é constituída de um suporte IgG1 humana (Fig.2). Ele se liga a IgE livre circulante, e essa ligação omalizumabe-IgE forma complexos imunes que não se ligam diretamente aos receptores celulares. Esses complexos pequenos são eliminados pelo sistema retículo-endotelial e incapazes de ativar o sistema do complemento, portanto, não estão associados a doenças relacionadas com imunocomplexos (tipo III da classificação de Gell e Coombs).

O anticorpo reconhece somente a IgE, independentemente da sua especificidade ao alérgeno. A diminuição das concentrações de IgE resultante de sua ação é de 90 a 99%. Até o momento, não foram observadas diferenças clínicas importantes na farmacocinética em relação à idade, sexo ou raça<sup>2-5</sup>.

Recentemente, foi demonstrado que a terapia anti-IgE por 12 semanas resultou em

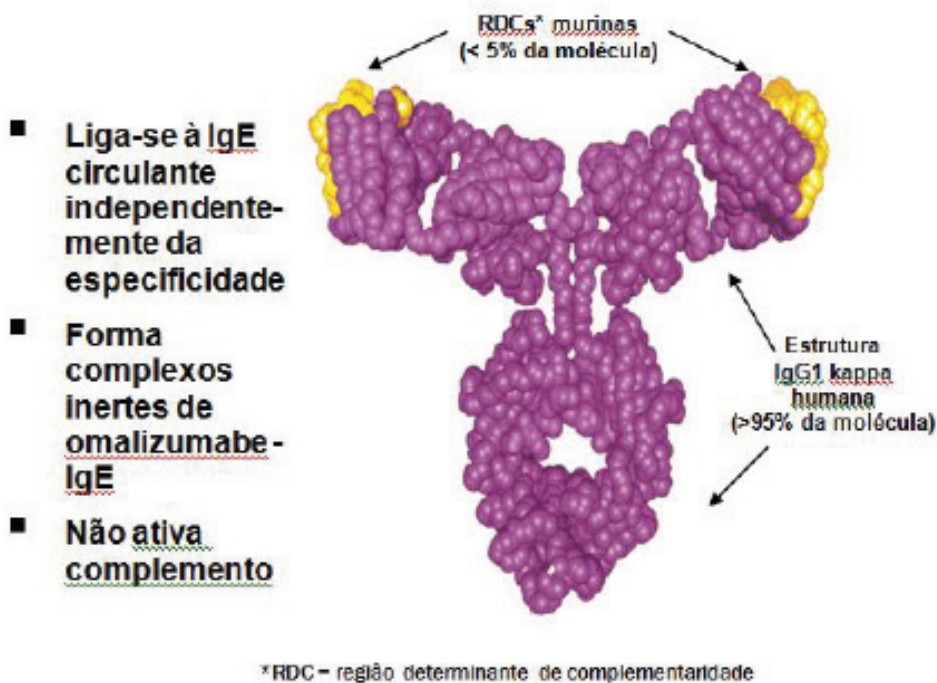


FIGURA 2. ESTRUTURA DO OMALIZUMABE (MONOGRAFIA OMALIZUMABE: TERAPIA ANTI-IGÉ. NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.)

reduções significantes do percentual de eosinófilos no escarro induzido e da expressão de marcadores de células TCD4+ e de receptores de alta afinidade para IgE em biópsias da mucosa brônquica. Não houve redução significativa da PC20 para metacolina neste grupo de pacientes, o que sugere que os benefícios da anti-IgE na asma dependem particularmente da redução da inflamação e infiltração celular na parede brônquica, e menos da redução da hiper-responsividade brônquica inespecífica<sup>9</sup>.

#### 4. PERFIL DOS PACIENTES CANDIDATOS AO USO DE ANTI-IGÉ

A imunoterapia com anti-IgE está indicada para asma de difícil controle, isto é, naqueles pacientes com asma grave que permanecem sintomáticos apesar da terapia diária otimizada/maximizada de acordo com os últimos consensos e diretrizes nacionais e internacionais para o controle da asma. O quadro 7 do capítulo sobre asma demonstra os critérios diagnósticos de asma de difícil controle, de acordo com as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma<sup>1</sup>.

Os critérios clínicos e laboratoriais que devem ser preenchidos antes de se indicar terapia anti-IgE na asma são:

- asma não controlada com doses máximas diárias de corticosteroides inalatórios e de  $\beta_2$  agonistas de ação prolongada (LABA);
- uso frequente de corticosteroides orais (> 50% dos dias do ano);
- níveis de IgE total no sangue (Rast / ImunoCAP) entre 30 e 700 kUI/ ml;
- uso somente em adultos e adolescentes (a partir de 12 anos)
- peso corporal entre 20 e 150kg
- teste cutâneo ou IgE sanguínea positivos para pelo menos um aeroalérgeno comum;
- prova de função pulmonar com VEF1 < 80% do valor previsto

Na abordagem de pacientes asmáticos graves, é importante afastar aqueles com asma mal

controlada que podem na verdade ter outros diagnósticos (DPOC, fibrose cística), outras condições agravantes da asma (micoses broncopulmonares alérgicas, sinusopatia crônica, DRGE) ou ainda outros fatores que dificultem o controle da doença como exposição ambiental persistente (ácaros, fungos, pelo de animais), tabagismo, uso inadequado dos dispositivos inalatórios, uso de medicamentos concomitantes (AAS, beta-bloqueador, IECA), problemas socioeconômicos, resistência aos corticoides e desordem psiquiátrica<sup>1</sup>.

#### 5. EFICÁCIA E SEGURANÇA

A terapia anti-IgE não é um tratamento de emergência, e não substitui as estratégias estabelecidas para controle de crises de asma. Seus efeitos clínicos demoram semanas, e deve-se esperar 3 a 4 meses para decidir se um paciente está ou não respondendo à esta terapia.

O tratamento com omalizumabe produziu benefícios muito superiores aos obtidos com placebo/controle, em uma série de resultados associados ao controle da asma, em pacientes com asma persistente grave. Reduziu significativamente a taxa de exacerbação de asma em 38% e a taxa de visitas emergenciais em 47%, e ainda melhorou a qualidade de vida relacionada à asma<sup>2,3</sup>.

De uma forma geral, a terapia anti-IgE teve nível de evidência A no tratamento da asma moderada a grave em relação à redução das exacerbações por asma, diminuição de até 50% da dose de corticosteroides inalados, suspensão do uso de medicações de resgate e melhora significativa da qualidade de vida<sup>1,2,3,10</sup>.

Entretanto, estudos recentes apontam para melhor relação custo-benefício desta terapia no grupo específico de pacientes com asma de difícil controle, sem outras condições agravantes modificáveis, e que requerem internações frequentes e prolongadas por exacerbações graves da doença<sup>8</sup>.

Como toda forma de imunoterapia, a terapia anti-IgE não é isenta de riscos. Os efeitos colaterais descritos mais frequentes, ocorrendo

em até 10% das aplicações são cefaleia, e reações no local da aplicação (dor, eritema, prurido).

Outros menos frequentes (menos de 1% de ocorrência) são tontura, sonolência, parestesias, síncope, hipotensão postural, faringite, rubor, broncoespasmo paradoxal, náusea, diarreia, dispepsia, urticária, rash, prurido, fotossensibilização, ganho de peso, fadiga, edema de membros superiores e síndrome tipo *influenza*.

Raramente (menos de 0,1%) podem ocorrer infecções por parasitas, reações anafiláticas (de intensidade leve a moderada), que ocorrem dentro de 2 horas após a 1ª aplicação, incluindo urticária e/ou edema de língua ou de laringe e outras condições alérgicas. As prováveis causas de anafilaxia por omalizumabe estão associadas a IgE específica contra uma porção idiotípica, alotípica ou murina do anticorpo monoclonal, hipersensibilidade mediada por IgG com formação de imunocomplexos e consequente ativação de complemento e geração de anafilatoxinas (C3a e C5a) e reação de hipersensibilidade ao polissorbato (aditivo).

A administração do omalizumabe é feita por via SC em ambiente hospitalar, com disponibilidade de pessoal e material adequados para atendimento de reações graves. A dose é calculada de acordo com peso e nível sérico de IgE.

Estudos de fase III ainda não publicados apontam para a segurança do uso da terapia anti-IgE também em crianças menores de 12 anos com asma e, recentemente, seu uso foi liberado nos EUA e Europa para crianças menores de 6 anos. Apesar de não constituir ainda uma indicação formal de uso na rinite alérgica, estudos demonstraram que o omalizumabe reduz a eosinofilia nasal e sérica em paralelo a redução da IgE sérica em pacientes com rinite sazonal, e reduz os sintomas, o uso de anti-histamínicos e melhora a qualidade de vida de pacientes com rinite moderada/grave<sup>7</sup>.

Como a maioria dos asmáticos tem rinite associada, o tratamento da asma grave com omalizumabe provavelmente contribui para o controle da rinite nesses casos. Estudos avaliando a relação custo/benefício poderão definir

se o anticorpo anti-IgE se constituirá em uma estratégia útil na rinite alérgica moderada/grave isolada.

Para acompanhar os pacientes do próprio Serviço da Clínica de Alergia da Policlínica Geral do RJ, bem como aqueles encaminhados por outros médicos e Serviços, foi elaborado protocolo de rotina para aplicação de Omalizumabe (Xolair®).

O perfil do paciente que receberá a terapia com anti-IgE é de suma importância, observando-se o peso, a dosagem de IgE sérica (UI/ml) e a constatação de alergia IgE mediada a pelo menos 1 aeroalérgeno (teste cutâneo ou RAST/CapSystem). Antes e após cada aplicação são avaliados sinais vitais e medidas da função pulmonar (peak flow ou VEF1). O paciente deverá ficar sob observação por 2h nas três primeiras aplicações e por 30 minutos nas subsequentes. Para total segurança do procedimento, a sala de aplicação é equipada com material e medicação necessários para atendimento de emergências cárdiorrespiratórias.

## REFERÊNCIAS

1. ASBAI, SBP, SBPT. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. Rev Bras Alergia Imunopatol, v. 29, n. 5, p. 222-45, 2006.
2. BOUSQUET, J., CABRERA, P., BERKMAN, N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy, v. 60, p. 302-8, 2005.
3. BUSSE, W., FOX, H., SURREY, K. et al. Relevant improvements in asthma-related quality of life in patients receiving omalizumab as add-on therapy. J Allergy Clin Immunol, v. 117, p. S8 (abstract), 2006.
4. HOLGATE, S.T., CHUCHALIN, A.G., HÉBERT, J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy, v. 34, p. 632-8, 2004.
5. HUMBERT, M., BEASLEY, R., AYRES, 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, v. 60, p. 309-16, 2005.

6. MUSATTI, C.C. IgE, estrutura e controle da síntese. In: SOLÉ D., DAHER S. (Ed.). IgE – da síntese à prática clínica. São Paulo. Ed. Rosconi, 2008. p. 23-35.
7. SILVA, A., CRUZ, A., MEDEIROS, D., et al. Abordagem racional para o uso da anti-IgE existente na prática clínica. In: SOLÉ, D., DAHER, S. (Ed.). IgE – da síntese à prática clínica. São Paulo. Ed. Rosconi, 2008. p. 212-25.
8. SULLIVAN, S.D., TURK, F. An evaluation of cost effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy*, v. 63, p. 670-84, 2008.
9. VAN RENSEN, E.L.J., EVERTSE, C.E., VAN SCHADEWIJK, W.A.A.M. et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*, v. 64, p. 72-80, 2009.
10. VIGNOLA, A.M., HUMBERT, M., BOUSQUET, J. et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*, v. 59, p. 709-17, 2004

## ABSTRACT

Bronchial asthma is one of the more prevalent chronic illnesses world-wide. Although advances of scientific knowledge about its phy-

siopathology and inflammatory mechanisms as well as standardized guidelines to its treatment, asthma remains associated to high morbidity and mortality, with significant economic costs.

Prevalence of allergic asthma, which corresponds up to 80% of all cases of bronchial asthma, as well as of allergic rhinitis, is closely related with level of blood IgE. Increased levels of IgE are correlated with fatal asthma, persistent wheezing and increase of human bronchial hyperresponsiveness.

Anti-IgE therapy is not a treatment for crisis, and have been indicated for continuous use in difficult to control asthma, that is, in those patients with severe asthma who remain symptomatic even under optimized and maximized daily therapy according the last national and international guidelines for the control of asthma.

Introduction of monoclonal antibodies for the treatment of difficult to control asthma has come, at least in part, to fill an unmet need in asthma available therapeutical options until recently.

**KEYWORDS:** Bronchial asthma; Monoclonal antibody; Omalizumab.

# TITULAÇÃO DOS AUTORES

## EDITORIAL

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

Mestre em Imunologia Clínica pela UFRJ  
Chefe da Divisão de Atenção à Saúde da Diretoria  
Geral de Saúde do CBMERJ  
Chefe do Setor e Coordenador do Curso de  
Aperfeiçoamento em Alergia e Imunologia Clínica  
do HU Pedro Ernesto/UERJ.

Endereço para correspondência:  
Setor de Alergia e Imunologia – HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de setembro, 77/3º andar, Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefones: (21) 2587-6631, (21) 2587-6414 -  
E-mail: eduardocostamd@hotmail.com

## ARTIGO 1: RINITE ALÉRGICA E COMORBIDADES

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 2: EXAME DA CAVIDADE NASAL E TRATAMENTO CIRÚRGI- CO DA OBSTRUÇÃO NASAL

### **ROBERTO CAMPOS MEIRELLES**

Mestre em ORL pela UFRJ

Doutor em ORL pela USP  
Livre -Docente em ORL pela UERJ e pela UNIRIO  
Professor Associado de ORL da FCM/UERJ

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de ORL – HU Pedro  
Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/5º andar, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefones.: (21) 2587-6220, (21) 2587-6210  
E-mail: rcmeirelles@gmail.com

## ARTIGO 3: Asma Brônquica

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 4: DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO FUNCIONAL DA ASMA BRÔNQUICA

### **Agnaldo José Lopes**

Doutor em Medicina pela FM/UERJ  
Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia  
da FCM/UERJ.  
Chefe do Setor de Provas de Função Pulmonar do

HU Pedro Ernesto/UERJ

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia –  
HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77 /2º andar, Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2587-6537  
E-mail: phel.lop@uol.com.br

### **José Manoel Jansen**

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da  
FCM/UERJ.

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia –  
HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/2º andar, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2587-6537

## **ARTIGO 5: ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA: PANORAMA ATUAL**

### **Solange O. R. Valle**

Mestre em Imunologia pela UFRJ  
Médica do Serviço de Imunologia do Hospital  
Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ  
Médica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de  
Janeiro.

Endereço para correspondência:  
Rua Miguel Lemos, 44 / sala 1002, Copacabana.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22071-000  
Telefone: (21) 2521- 2649  
E-mail: rodriquesvalle@terra.com.br

### **Alfeu T. França**

Livre-docente em Imunologia pela FM/UFRJ  
Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São  
Zacharias

Endereço para correspondência:  
Av. Carlos Peixoto, 124, Botafogo.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22290-090  
Telefone: (21) 2295 4848  
E-mail: alfeu@hucff.ufrj.br

## **ARTIGO 6: SINUSITE FÚNGICA ALÉRGICA - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 7: IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EM ALERGIA RESPIRATÓRIA**

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 8: TERAPIA ANTI-IGE EM ALERGIA RESPIRATÓRIA**

**Nelson Guilherme Cordeiro**

Médico da Clínica de Alergia da Policlínica Geral  
do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:  
Av. Nilo Peçanha, n. 38 / sobreloja, Centro  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20020-100  
Telefone: (21) 2517 4200  
E-mail: nelsongbc@uol.com.br

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 9: : EDUCAÇÃO INTEGRADA NO MANEJO DAS ALERGIAS RESPIRATÓRIAS**

**Fátima Emerson**

Médica da Clínica de Alergia da Policlínica Geral  
do Rio de Janeiro.

Endereço de correspondência:  
Av. Nilo Peçanha, n. 38 – sobreloja – Centro – Rio  
de Janeiro - RJ, CEP 20020-100  
Telefone: (21) 2517 4200  
E-mail: femerson@gmail.com