

Omalizumabe: uma nova perspectiva para o tratamento da asma

Omalizumab: a new perspective in asthma's treatment

Hisbello S. Campos

O impacto crescente da asma sobre a população vem motivando o desenvolvimento de novos medicamentos que permitam alcançar melhores resultados que os atuais. Por isso, o arsenal medicamentoso contra a asma vem sendo acrescido ao longo do tempo, mas, com exceção dos antileucotrienos, os novos medicamentos representam avanços na potência e na especificidade de remédios antigos, como broncodilatadores e corticosteróides, e não inovações. Como a asma e a alergia, particularmente a rinite alérgica, andam de mãos dadas, ligadas por laços genéticos e entrelaçando mecanismos patogênicos comuns, uma linha de estudos visando ao desenvolvimento de novos medicamentos teve como objetivo o componente alérgico da resposta imune característica da asma. As bases fisiopatológicas comuns da asma e da rinite alérgica têm levado diversos autores a postular que ambas possam ser manifestações de uma mesma síndrome¹. Dessa forma, a IgE, imunoglobulina que desempenha um papel chave na asma e na rinite alérgica passou a ser um alvo do tratamento de ambas. Conseqüentemente, está sendo lançado um anticorpo monoclonal anti-IgE humana, o Omalizumabe, capaz de inibir a degranulação de mastócitos e de limitar a liberação de mediadores inflamatórios. Seu lançamento

em nosso país está previsto para breve dependendo das autoridades reguladoras.

No presente trabalho, serão comentados aspectos comuns da fisiopatologia da asma e da rinite alérgicas, bem como o mecanismo de ação e os critérios para inserção do Omalizumabe no esquema terapêutico da asma.

A IgE na fisiopatologia das doenças alérgicas

Embora nem todos os mecanismos patogênicos envolvidos na asma e na rinite possam ser atribuídos a atopia, ela certamente ocupa papel de destaque dentre os agentes etiológicos dessas alterações clínicas, sendo considerada o principal fator predisponente para o desenvolvimento da asma². Os riscos atribuíveis à alergia englobam 40% dos asmáticos e 50% dos casos de rinite não-infecciosa^{3,4}. A reação alérgica começa com a exposição de um alérgeno a uma célula apresentadora de antígenos (macrófagos, células dendríticas). A partir daí, essa célula processa o alérgeno e apresenta seu epítipo peptídico em sua superfície celular, onde são reconhecidos pelos linfócitos T e B. Os linfócitos interagem entre si levando à produção de IgE específica para aquele alérgeno⁵. Uma vez formada, a IgE liga-se aos receptores de alta afinidade

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Local de realização: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Declaração de conflito de interesse: O autor não tem qualquer vínculo contratual com o laboratório produtor do produto nem recebe qualquer vantagem financeira.

Endereço para correspondência: Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro – RJ. E-mail: hisbello@globo.com
Artigo recebido para publicação no dia 14/02/2005 e aceito no dia 03/03/2005, após revisão.

(Fc-ε-RI) e de baixa afinidade (Fc-ε-RII) de diversas células do sistema imune. Com a subsequente exposição antigênica, o alérgeno liga-se ao conjunto Fc-ε-RI/IgE nas paredes dos mastócitos levando à degranulação dessas células, o que resulta na liberação de mediadores inflamatórios pré-formados (histamina e triptase) e na síntese e liberação de novos mediadores (prostaglandina e leucotrienos), citocinas (fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-6). Os mediadores pré-formados liberados são responsáveis pela resposta inflamatória que ocorre poucos minutos após a exposição alérgica. Nos brônquios, essa resposta é caracterizada por edema da mucosa, produção aumentada de muco e espasmo da musculatura lisa; na mucosa nasal, por espirros, coriza, coceira, rinorréia e congestão. Parte dos mediadores liberados imediatamente age como quimioattractantes e promovem a infiltração de células imunes nas mucosas, particularmente eosinófilos. Isso leva a uma segunda fase de alterações teciduais que ocorre de 6 a 12 horas após a exposição alérgica (reação tardia).

A persistência das respostas inflamatórias tardias é responsável pelos achados histopatológicos e clínicos das doenças alérgicas crônicas. Deve-se ressaltar que, além de ativar os mastócitos através da ligação com o Fc-ε-RI, a IgE também interage com outras células do sistema imune (células apresentadoras de antígeno e eosinófilos), ligando-se aos seus receptores Fc-ε-RI e amplificando a reação alérgica. Acredita-se que essas interações possam regular a concentração tecidual local da IgE⁶, funcionando como potencializadoras da resposta alérgica. O receptor de IgE de baixa afinidade (Fc-ε-RII) é encontrado apenas nos linfócitos B. A ligação a esse receptor pode ampliar a apresentação dos antígenos por essas células⁷.

Omalizumabe

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE humana com maior afinidade pela IgE livre que o receptor Fc-ε-RI⁸. Ele não se liga aos receptores de IgE nos mastócitos ou a IgE que já esteja ligada aos seus receptores, já que ela modifica sua formação uma vez ligada ao receptor⁹. Ao se combinar a IgE livre antes que ela se ligue aos receptores das células imunes¹⁰, o Omalizumabe neutraliza as respostas mediadas por ela impedindo a degranulação dos mastócitos. Seu mecanismo de ação inclui, também, a regulação negativa dos receptores Fc-ε-RI nos mastócitos, reduzindo a chance de ligação da IgE¹¹. O fato de o Omalizumabe não se ligar ao receptor Fc-ε-RII, reduz seu potencial de causar reação de hipersensibilidade citotóxica⁸.

Aparentemente, outras interações farmacológicas ainda não esclarecidas contribuem para o efeito do Omalizumabe. Estudos *in vitro* e em cobaias indicam que o complexo imune IgE/Omalizumabe compete com os mastócitos ligados a IgE pelo alérgeno, reduzindo a chance desses últimos degranularem⁸. Como o Omalizumabe é capaz de ligar-se aos linfócitos B que expressam a IgE, assim como aos eosinófilos e às células apresentadoras de antígenos que expressem o receptor Fc-ε-RI, ele inibe a ligação da IgE a essas células, afetando suas respostas imunes¹². Mais ainda, há evidências de que a expressão dos receptores Fc-ε-RI e Fc-ε-RII em outras células imunes varia de acordo com a concentração de IgE¹³. Assim, a redução na concentração da IgE com a terapia com o Omalizumabe pode regular negativamente a expressão daqueles receptores, reduzindo a resposta imune dessas células. Há indícios de que esse complexo também reduza a síntese de IgE inibindo ou lisando os linfócitos B que expressem a IgE¹⁴.

Os diversos ensaios clínicos avaliando o Omalizumabe na asma alérgica, em adultos, adolescentes e crianças, bem como na rinite alérgica, sazonal ou perene, revelaram que o fármaco reduz o score de sintomas e a frequência das exacerbações, melhora a função pulmonar, permite a redução da dose de corticosteróides e melhora os índices da qualidade de vida¹⁵⁻²⁷.

O Omalizumabe é administrado subcutaneamente e é absorvido lentamente durante vários dias. Sua biodisponibilidade média é de 62% (53-71%)²⁸. Seus mecanismos de metabolização e *clearance* ainda não estão esclarecidos mas, aparentemente, são dependentes da IgG²⁹. O complexo Omalizumabe/IgE é depurado mais rápido que o Omalizumabe livre, mas mais lentamente que a IgE livre³⁰. Sua meia vida é variável, indo de uma a quatro semanas²⁸. O início do efeito sobre a IgE pode ser observado dentro de 3 dias após uma injeção subcutânea de Omalizumabe. Uma injeção subcutânea de 300 mg de Omalizumabe reduz a concentração sérica da IgE em 96% da concentração basal³¹. A supressão da IgE é dependente da dose e da frequência de administração do Omalizumabe. Com a continuação do tratamento com o fármaco, as mudanças na concentração da IgE livre são mantidas, ficando entre 89 e 99% do valor basal¹⁶. Contrastando com as concentrações da IgE livre, a da IgE total (IgE livre + IgE/Omalizumabe) aumenta com o uso do fármaco já que o complexo Omalizumabe/IgE é depurado mais lentamente que a IgE livre. Com a descontinuação do fármaco, as concentrações de IgE livre e IgE total voltam ao valor basal em cerca de oito semanas²⁶.

Quadro 1 (A e B) – Dose (em mg) e intervalo de uso do Omalizumabe.

Nível basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)								
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	150	150	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	300	300	300	300	300		
>200-300	150	300	300	300					
>300-400	300	300							
>400-500	300								
>500-600	300								
>600-700									

Doses administradas a cada quatro semanas via subcutânea.

Nível basal de IgE (UI/ml)	Peso corporal (kg)								
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100									
>100-200								225	300
>200-300					225	225	225	300	375
>300-400			225	225	225	300	300		
>400-500		225	225	300	300	375	375		
>500-600		225	300	300	375				
>600-700	225	225	300	375					

Doses administradas a cada duas semanas via subcutânea.

Segundos os estudos realizados, o Omalizumabe é seguro e bem tolerado, com a maior parte das reações relatadas sendo de leves a moderadas. As mais comuns foram: reação no local da injeção (45%), infecção viral (23%), infecção do trato respiratório superior (20%), sinusite (16%), cefaléia (15%) e faringite (11%). As reações no local da injeção incluíram: equimose, eritema, calor, prurido, dor, endurecimento e inflamação. A maior parte delas ocorreu em até 1 hora após a injeção e desapareceu dentro de 8 dias³².

No tratamento da asma alérgica, o Omalizumabe pode ser administrado subcutaneamente em intervalos de duas a quatro semanas. A dose e a frequência de administração dependem do nível sérico total de IgE antes do início do tratamento e do peso do doente (Quadro 1). A solução deve ser administrada em até 4 horas após reconstituída, se guardada em temperatura ambiente. Com base na maior parte dos estudos clínicos, ele é especialmente benéfico para os asmáticos que não responderam adequadamente às terapias convencionais, para aqueles com problemas para usar esquemas complexos e como um agente adicional visando à redução da dose do corticosteróide. Não há evidência de que ele acrescente benefício aos doentes controlados com esquemas convencionais. Cada injeção não pode ultrapassar a dose de 150 mg. Doses superiores a esse valor devem ser divididas em mais de um local de injeção. Não há estudos com doses totais mensais superiores a 750 mg.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 1171-83.
1. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
3. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
4. Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol* 2003;56:385-90.
5. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J, eds. *Immunology*. 5th ed. New York: WH Freeman and Company; 2003.
6. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001;344:30-7.
7. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999;104: 829-35.
8. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000;18:157-62.
9. Sechi S, Roller PP, Willette-Brown J, Kinet JP. A conformational rearrangement upon binding of IgE to its high affinity receptor. *J Biol Chem* 1996;271:19256-63.
10. Saban R, Haak-Frendscho M, Zine M, et al. Human FcERI-IgG and humanized anti-IgE monoclonal antibody MaE11 block passive sensitization of human

- and rhesus monkey lung. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:836-43.
11. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
 12. Milgrom H. Is there a role for treatment of asthma with omalizumab? *Arch Dis Child* 2003;88:71-4.
 13. Shira BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (FcεRI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:699-706.
 14. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:308-12.
 15. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
 16. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 17. Holgate ST, Chuchalin A, Herbert J, et al. Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
 18. Busse WW. Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care* 2001;164:S12-7.
 19. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:46-52.
 20. 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.
 21. Buhl R. Omalizumab (Xolair®) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respir Med* 2003;97:123-9.
 22. Buhl R, Hanf G, Soler M, 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.
 23. Finn A, Gross G, van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.
 24. Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110
 25. Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J* 2004;23:414-8.
 26. Casale TB, Berstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.
 27. Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:2956-67.
 28. Marian M, Sun Y-N, Sinclair BS, et al. Clinical pharmacokinetics (PK) and IgE pharmacodynamics (PD) of omalizumab, a recombinant humanized monoclonal antibody to IgE. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:7.
 29. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1000-8.
 30. Bisberg D, Froehlich J, Schoenhoff M, Mendelson J. Multiple administrations of the anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody E25 (rhuMAb-E25) reduces free IgE levels in a dose dependent manner in adolescents and children with moderate to severe allergic asthma. *J Clin Pharmacol* 1996;36:859.
 31. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
 32. Genentech, Inc. Xolair® (omalizumab for subcutaneous use) package insert. South San Francisco, Calif; June 2003. ■
-