



Asma Brônquica

Tratamento da Asma

Omalizumabe

[» Introdução](#)

[» Alérgenos como Causa de Asma](#)

[» Imunoglobulina E - IgE](#)

[» Omalizumabe \(rhuMAb-E25\)](#)

[» Bibliografia](#)

Introdução

A característica principal da asma é a inflamação. A asma é caracterizada pelo aumento da expressão de múltiplas proteínas que estão envolvidas em uma complexa cascata inflamatória. Estas proteínas inflamatórias incluem citocinas, quimocinas, enzimas que produzem mediadores inflamatórios, receptores para mediadores inflamatórios e adesão de moléculas. O aumento da expressão da maioria destas proteínas é resultado de um aumento na transcrição genética, sendo que vários destes genes não são expressos em células normais sob condições habituais. Mudanças na transcrição de genes são reguladas por fatores de transcrição. Nas doenças inflamatórias, os fatores de transcrição ativados por estímulos inflamatórios (alérgenos, vírus, oxidantes e citocinas) acionam genes, determinando aumento da síntese de proteínas inflamatórias.

A descrição do quadro inflamatório da asma foi relatada pela primeira vez em estudos de autópsia em casos agudos fatais, na década de 60 (1).

A asma é uma doença complexa, resultante de interações de fatores genéticos e ambientais. Após a introdução de técnicas avançadas de biologia molecular, estudos começaram a ser efetuados com o propósito de avaliar se a asma é determinada geneticamente ou se aberrações genéticas são necessárias para permitir que fatores ambientais determinem a expressão clínica da doença. Os dados atuais sugerem que ambas as hipóteses são corretas. A expressão clínica do fenótipo da asma pode refletir um número muito variado de genes predisponentes, associada a relevantes influências ambientais. A asma pode ser desencadeada em consequência de inalação de poeira doméstica, polens, pêlos, substâncias excretadas por animais, irritantes (fumaça de cigarro, poluição ambiental, *smog*, gás natural, propano), pó de giz, odores fortes, aerossóis químicos, mudanças de temperatura e pressão do ambiente, distúrbios emocionais (ataque de pânico), hiperventilação e hipocapnia (riso, choro, grito), exercício, infecções virais, refluxo gastroesofágico, uso de beta-bloqueadores por via sistêmica ou tópica (colírios), uso de aspirina e outros antiinflamatórios não-hormonais, aditivos de alimentos (sulfitos, tartrazina) e fatores endócrinos (ciclo menstrual, gravidez, doença tireoideana).

Alérgenos como Causa de Asma

Cerca de 90% dos asmáticos entre dois e 16 anos são alérgicos, 70% com menos de 30 anos também os são e cerca de 50% dos asmáticos maiores de 30 anos são concomitantemente alérgicos (2). O termo "alergia" foi introduzido em 1906 pelo pediatra vienense von Pirquet para designar a responsividade alterada do organismo. Ele observou que a introdução de uma substância externa em um tecido poderia alterar a sua responsividade quando de ulterior contato com a mesma substância. Modernamente este termo tem sido utilizado para designar uma forma anormal (hiper-responsividade) do organismo para responder aos estímulos antigênicos (antígenos), que são inativos em indivíduos normais.

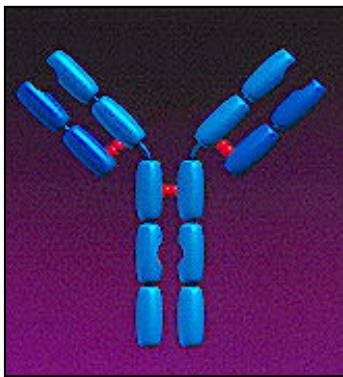
Os alérgenos são em sua grande maioria proteínas solúveis em água ou glicoproteínas, apresentam diâmetro entre 2 e 60 µm, têm baixo peso molecular (5-50 kDa) e freqüentemente apresentam propriedades aerodinâmicas (aeroalérgenos). Exercem em seu estado natural as funções de enzimas (p.ex. proteólise), podendo aumentar a permeabilidade das mucosas onde rapidamente penetram, desencadeando sintomas em pacientes alérgicos, estimulando a produção de anticorpos IgE. As respostas imunes aos alérgenos inalados incluem também anticorpos IgG, anticorpos IgA e células T.

A atopia, com ou sem sintomas clínicos, é o fator de risco mais importante no desencadeamento da asma. Embora quase 50% da população apresente atopia, a asma atualmente se desenvolve em menos de 10% destas pessoas. O termo atopia vem do grego *atopos* que significa estranho e foi introduzido por A. F. Coca e R. Cooke (3) em 1923, para descrever doenças alérgicas. A atopia é uma predisposição genética de certos indivíduos para a síntese inapropriada de IgE específica para componentes protéicos de aeroalérgenos ambientais inalados. Estudos recentes sugerem que a atopia esteja ligada a determinadas regiões de cromossomos, particularmente 11q e 5q (4-7). O risco de desenvolver asma é 10-20 vezes maior em atópicos do que em não-atópicos. A atopia é uma síndrome familiar que além da asma inclui a febre do feno (rinite atópica) e o eczema (dermatite atópica). Algumas doenças alérgicas, como a dermatite de contato e a pneumonite por hipersensibilidade, desenvolvem-se através de mecanismos IgE-independentes e são consideradas doenças alérgicas não-atópicas.

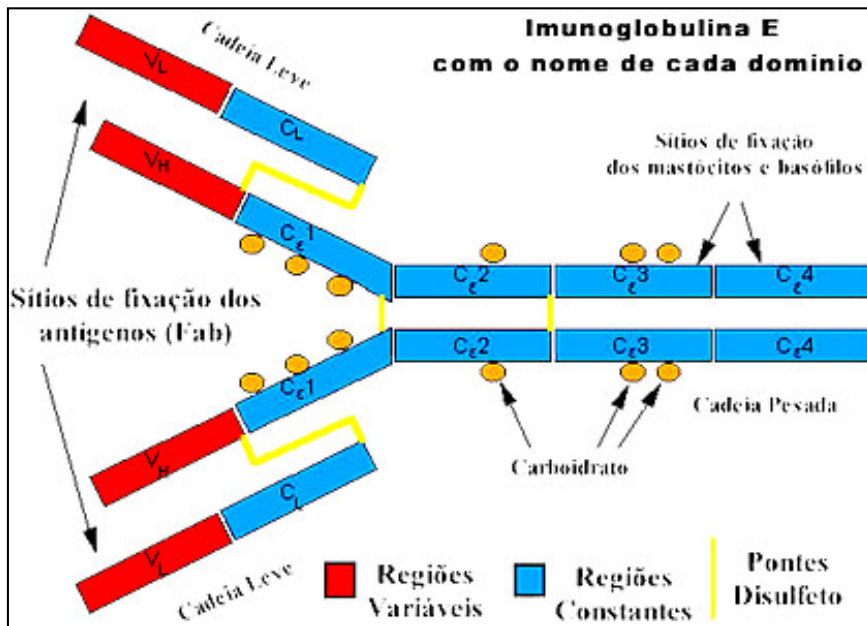
As doenças alérgicas se caracterizam por uma reação bifásica, mediada pela IgE. A reação imediata ocorre alguns minutos após a exposição ao antígeno enquanto que a reação tardia acontece após um período de duas a oito horas após a exposição. Desde o final da década de 1960 a relação entre a síntese de anticorpos da classe IgE e a resposta imediata de hipersensibilidade contra alérgenos ambientais está bem estabelecida. Em pacientes com asma atópica, existe correlação entre as concentrações da IgE sérica com a hiper-responsividade brônquica e o número de receptores de alta afinidade, sendo fundamental o papel da IgE em todo o processo inflamatório alérgico.

Imunoglobulina E – IgE

Em 1965 Kimishige Ishizaka e Teruko Ishizaka (8) nos Estados Unidos, trabalhando com polens de ambrosias, isolaram uma fração rica em reagentes de um paciente muito sensível à ambrosia. Esta fração injetada em coelhos produziu anticorpos. Após vários meses eles obtiveram um anti-soro que misturado ao soro do paciente rico em reagentes impedia a reação de **▶▶Prausnitz-Küstner (PK)**. Os Ishizaka demonstraram que as reagentes pertenciam a uma classe não conhecida de imunoglobulinas, que chamaram de "globulina gama E". (**Figura 1**)



Na mesma época e independente dos Ishizaka, Hans Bennich e S. G. O. Johanson (9), na Suécia, descobriram em um paciente portador de mieloma uma proteína atípica em grande quantidade, que chamaram de proteína ND, as iniciais do paciente. Com o auxílio de L. Wide, eles demonstraram que esta Ig ND estava presente no soro de indivíduos normais porém, em pequenas quantidades. Prosseguindo suas investigações, eles descobriram que os pacientes com asma alérgica ou aqueles com rinite apresentavam taxas elevadas de Ig ND. Com a colaboração de pesquisadores ingleses, notadamente D.R. Stanworth (10), demonstraram que pequenas quantidades de In ND bloqueavam a reação de PK. As duas equipes concluíram que tinham investigado a mesma imunoglobulina. Na Conferência da OMS de Lausanne em 1968, oficializou-se a descoberta da quinta classe de imunoglobulina sérica humana, agora denominada de IgE.

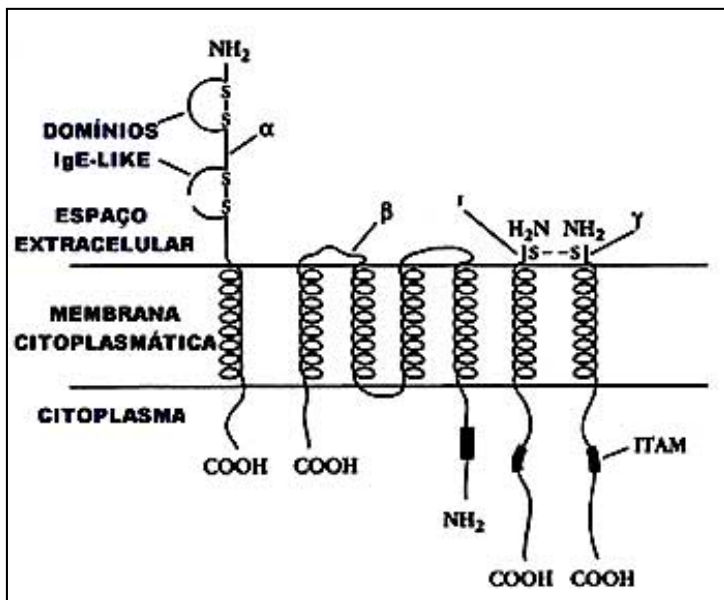


IgE (**Figura 2**) apresenta um peso molecular de 188 kDa. A sua concentração sérica normal no adulto varia de 17-450 ng e corresponde a 0,002% do total das imunoglobulinas. A meia-vida da IgE livre é de cerca de 2-3 dias, porém uma vez ligada aos seus receptores nos mastócitos e basófilos, mantém-se estável por semanas. A IgE é constituída por duas cadeias leves (L) idênticas e duas cadeias pesadas (H) idênticas, sendo cada cadeia constituída por 110 aminoácidos, unidas por ligações covalentes através de pontes dissulfeto. Cada cadeia apresenta uma região variável (V) e outra constante (C). O sítio de reconhecimento do antígeno ocorre na região variável, enquanto que na extremidade oposta acontece o acoplamento à célula, via receptores específicos de imunoglobulinas (Fração Fc). A IgE caracteriza-se por apresentar uma longa região

constante, com quatro domínios C ϵ 1, C ϵ 2, C ϵ 3 e C ϵ 4, ao contrário das outras imunoglobulinas que só possuem três. Este fato proporciona uma excepcional habilidade de acoplamento a receptores especializados de alta afinidade Fc ϵ RI. O exato local de união ocorre na seqüência N-terminal no terceiro domínio (C ϵ 3) da cadeia pesada, perto da junção C ϵ 2.

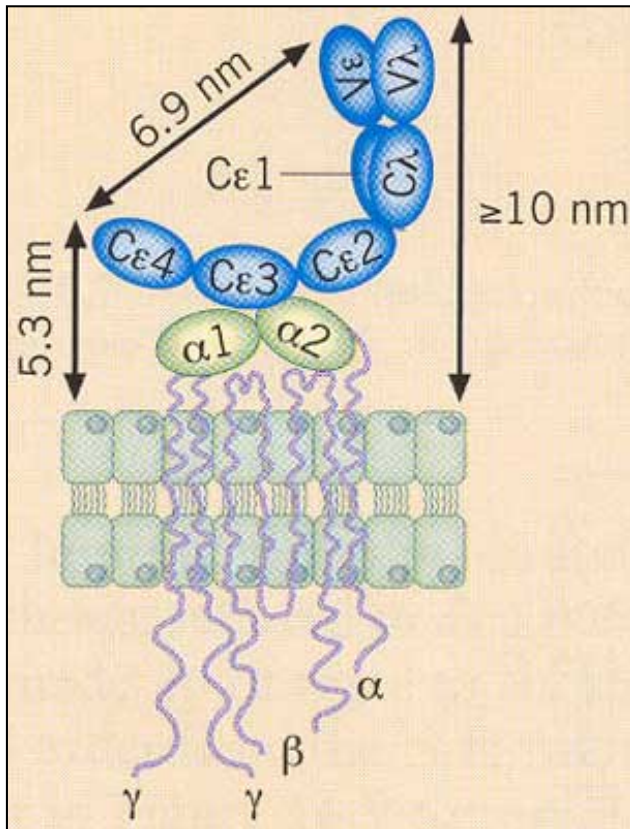
Imediatamente após a inalação do alérgeno, os mastócitos tipo MCT (fenótipo que contém triptase) no pulmão e os mastócitos tipo MCTC (fenótipo que contém triptase e quimase) predominante na mucosa nasal (11), sensibilizados previamente pela IgE, são ativados pelo acoplamento do antígeno (ligação cruzada) aos receptores IgE da superfície de sua membrana celular. Deve ser salientado que ambos os tipos de mastócitos expressam o receptor de alta afinidade Fc ϵ RI e podem, portanto, participar das reações alérgicas dependentes da IgE. Funcionalmente, entretanto, os dois tipos de célula apresentam diferenças: o MCT está relacionado ao sistema imune, enquanto que o MCTC apresenta ações de angiogênese e remodelamento tecidual (p.ex. fibrose), sem ações imunológicas protetoras.

O mastócito pode ser considerado como uma célula primária participante de reação alérgica precoce assim como de inflamação alérgica crônica. Possuem em sua superfície 10.000-100.000 receptores para a fração Fc da IgE (12). A IgE está fixada à membrana de mastócitos teciduais e basófilos circulantes (13,14), por um receptor tetrâmero de alta afinidade Fc ϵ RI (kD = $1-2 \times 10^{-9}$ M). Em asmáticos existe correlação entre a concentração de IgE e a hiper-responsividade brônquica (15) e o número de receptores de alta afinidade (14).



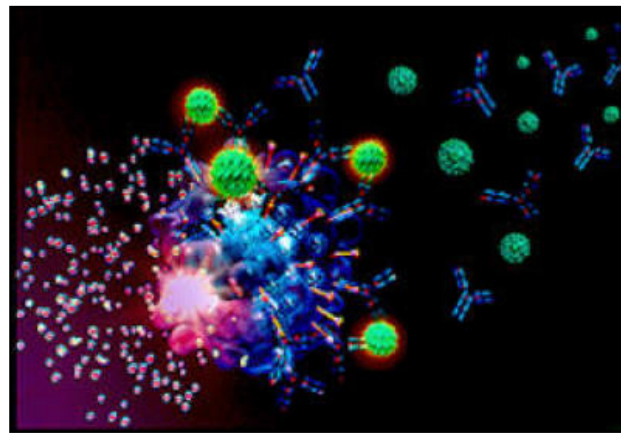
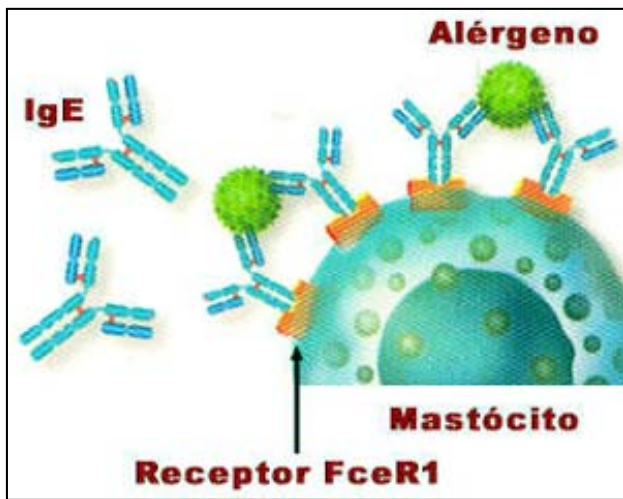
Os receptores FcεRI (**Figura 3**) são compostos por quatro subunidades polipeptídicas ($\alpha\beta\gamma_2$): uma cadeia α , uma cadeia β e duas cadeias γ idênticas. A cadeia α com 260 aminoácidos tem um comprimento apreciável da seqüência extracelular, porém com curta seqüência citoplasmática. A cadeia β com 263 aminoácidos transpõe a membrana celular quatro vezes e as duas cadeias γ com 86 aminoácidos se prolongam a considerável distância no citoplasma. O receptor FcεRI interage com os domínios CH³/CH³ e CH⁴/CH⁴ da molécula de IgE via dois domínios *immunoglobulin-like* da cadeia α . O FcεRI envolve um simples domínio Cε3, fazendo contato em ambos os lados ou interage com faces opostas do domínio Cε3 de um lado da IgE. As cadeias β e γ estão envolvidas na transmissão de sinais que partem da superfície da célula, ocorrendo uma série de eventos na membrana e citoplasma (transdução de sinal, tradução e amplificação de sinal e ativação de proteínas alvos/efetoras) do mastócito, utilizando

Ca²⁺ e mecanismos energia-dependente (**Figura 4**).



Os mastócitos são ativados pelo acoplamento do antígeno (ligação cruzada) (**Figura 5**) aos receptores IgE da superfície de sua membrana celular, resultando em agregação dos receptores FcεRI (alta afinidade para a região Fc da IgE) e através de uma sinalização intracelular, caracterizada pela fosforilação do ITAM (*intracellular immunoreceptor tyrosine-based activation motif*), domínios do receptor das cadeias- β e - γ . O acoplamento dos alérgenos através de ligação cruzada ativa o mastócito e desencadeia a ativação de mais de mil grânulos secretórios de seu citoplasma, ocorrendo a sua degranulação, com a liberação de mediadores inflamatórios (**Figura 6**). Os mastócitos sobrevivem a degranulação e refazem os estoques de mediadores nos grânulos secretórios.

A asma é caracterizada pela hiper-responsividade brônquica (HRB) a uma grande variedade de estímulos. Sabe-se na atualidade que o músculo liso peribrônquico pode exibir um fenótipo contrátil, bem como um fenótipo sintético-proliferativo, que é capaz de produzir citocinas pró-inflamatórias, quimocinas e fatores de crescimento (16). Tanto a ação contrátil como secretória podem ser alteradas pela sensibilização alérgica, sugerindo que o músculo liso possa contribuir diretamente para a perpetuação da inflamação.



Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o grau de HRB está associado ao aumento dos níveis totais de IgE. Ficou demonstrado que vias aéreas de pacientes com

altos níveis de

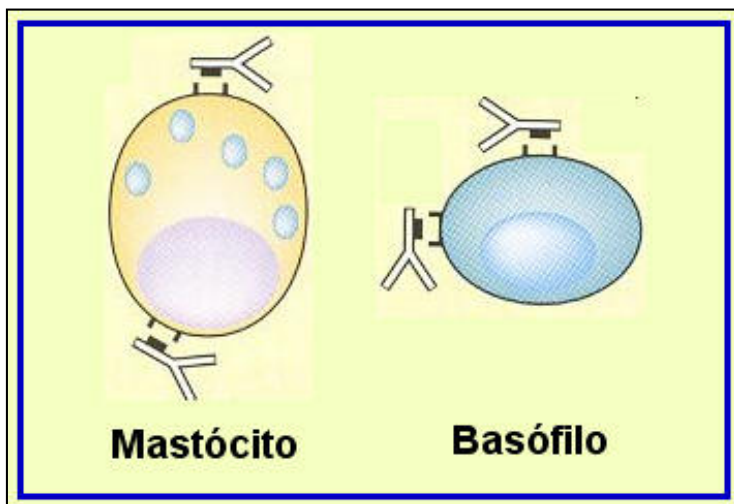
IgE total no soro são mais reativas a histamina *ex vivo*, quando

comparada às vias aéreas de indivíduos com baixos níveis de IgE (17). Desde que a associação de IgE e HRB ocorre independentemente da atopia, a IgE pode refletir não apenas o *status* alérgico porém também a hiper-responsividade do músculo liso.

Omalizumabe (rhuMAb-E-25)

Desde que a IgE foi identificada em 1968 como o anticorpo responsável pela reação alérgica do tipo I, a redução de seus níveis passou a ser um importante alvo para o tratamento das doenças alérgicas. Os mecanismos pelos quais a IgE atua ainda não foram elucidados. Dependem, entretanto, de sua ligação aos receptores de alta afinidade – FcεRI – em mastócitos e basófilos e talvez, nos receptores de baixa afinidade – FcεRII – em macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e outras células como as plaquetas.

Grande parte das investigações para o desenvolvimento de uma terapêutica anti-IgE em humanos foi desenvolvida em animais de laboratório. Há mais de uma década, detectou-se em camundongos que recebiam anticorpos policlonais IgE derivados do coelho, uma importante redução nos níveis plasmáticos de IgE, bem como supressão no número de linfócitos B geradores deste tipo de imunoglobulina. O tratamento de camundongos com uma simples injeção de anticorpo monoclonal anti-IgE (MAb – sigla em inglês de *monoclonal antibody*) anafilactogênico durante imunização primária, reduzia os níveis séricos de IgE, que persistiam baixos por período superior a dois meses, mesmo quando os animais eram expostos ao antígeno, de forma sistemática semanalmente (18). Estes MABs não interferiam, entretanto, na produção de IgM, IgG e IgA pelas células B.

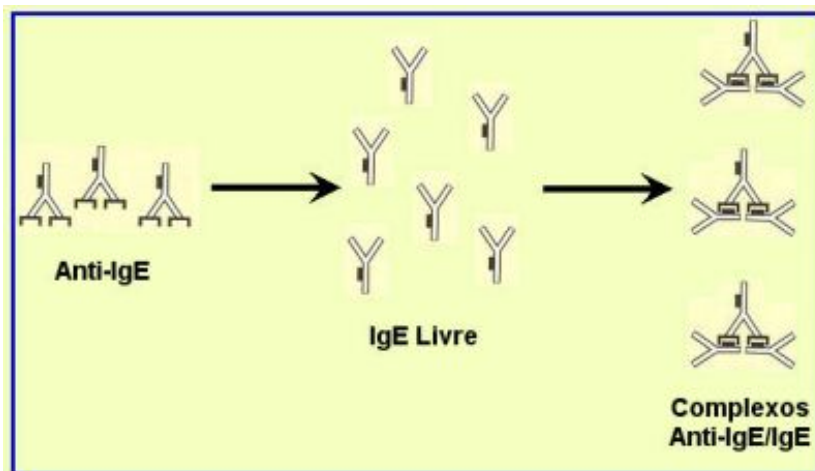


Com o desenvolvimento de técnicas para produzir anticorpos monoclonais, desenvolveu-se um MAB murideo não-anafilactogênico que reconhece o mesmo sítio de ligação do receptor de alta afinidade FcεRI da IgE livre (porção Fc específica), bloqueando-o e prevenindo a liberação de mediadores inflamatórios por mastócitos e basófilos. Este anticorpo forma complexos seletivos com a IgE livre, porém não com a IgG ou IgA. Um importante aspecto deste composto constituía-se no fato destes anticorpos não se ligarem a IgE previamente acoplada aos receptores FcεRI, nem aos receptores de baixa afinidade FcεRII ou CD23, porque o epítipo da IgE contra o qual eles eram dirigidos já se encontrava ocupado, evitando-se desta forma a ativação celular de mastócitos e basófilos (**Figura 7**) (18).

A utilização no homem do anticorpo monoclonal murideo ficou limitada pela ocorrência da xenogênese, com formação de anticorpos depois de repetidas administrações. Esta resposta antigênica reduz a eficácia destes anticorpos pela diminuição de suas meias-vidas através da formação de complexos anticorpos-antianticorpos, determinando reações anafiláticas. Para fins de aplicação clínica, os MAb's derivados de murideos foram humanizados. O omalizumabe (rhuMAb-E-25) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado. Os resíduos de aminoácidos da região variável da imunoglobulina do camundongo que se ligam a IgE foram enxertados na região constante da IgG₁ humana, resultando em uma nova proteína/imunoglobulina com características humanas > 95% (IgG1-κ), minimizando os riscos de reações imunes, pois apenas três resíduos de aminoácidos do omalizumabe estão ausentes no conjunto de anticorpos humanos. O omalizumabe se liga a IgE livre circulante e forma pequenos complexos triméricos ou hexaméricos (**Figura 8**).

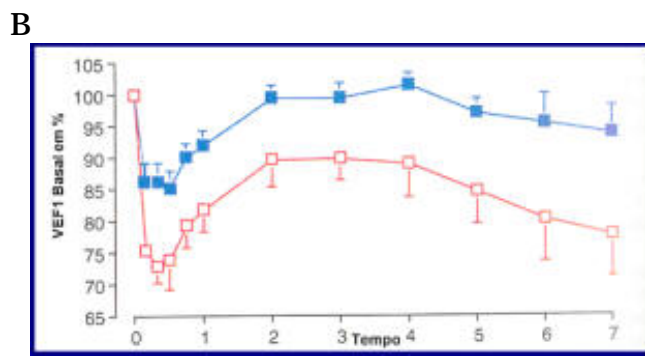
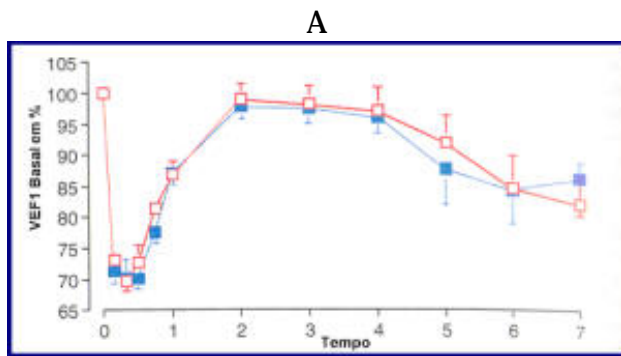
Após a sua aplicação subcutânea ou intravenosa, os níveis séricos da IgE livre caem rapidamente (>99%), através de uma ação dose-dependente (19). Da mesma forma, ocorre a redução da expressão do receptor de alta afinidade FcεRI (96%) e na liberação de histamina antígeno-estimulada pelos basófilos (90%) (19). Para a obtenção de eficácia terapêutica, sem a formação de anticorpos anti-IgE anafilactogênicos, deve ser aplicada a maior dose possível que diminua os níveis de IgE. Como duas mil moléculas de IgE são necessárias para a liberação *half-maximal* de histamina por basófilos expostos a alérgenos específicos, qualquer dose abaixo daquela que cause a supressão dos níveis de IgE

permitirá a união da IgE ao receptor FcεRI propiciando a plena ativação do basófilo. Isto significa que a dosagem anti-IgE necessária deve ser individualizada de acordo com os níveis de IgE total de cada paciente, objetivando-se a obtenção de níveis de IgE indetectáveis durante todo o tratamento (redução > 95% da IgE **livre**), sem o qual não haverá o efeito esperado (18,20).



A formação dos complexos omalizumabe-IgE acarreta um aumento (dose-dependente) de duas a nove vezes nos níveis de complexos anti-IgE/IgE, com conseqüente desaparecimento da IgE livre circulante (20,21). A análise por ultracentrifugação e cromatografia de exclusão identifica os complexos omalizumabe/IgE (anti-IgE/IgE) como heteroexâmeros com uma massa molecular de um milhão ou menos (22). Como estes complexos não podem se ligar aos receptores IgE, são desprovidos de atividade IgE biológica. Estes complexos são excluídos pela interação com receptores Fcγ dos leucócitos e pelo sistema retículo endotelial (SRE) (23). A formação do complexo não está associada a anormalidades da função renal ou a outra evidência clínica de doença do complexo imune (24).

O omalizumabe previne crises de asma após teste de provocação por inalação de alérgenos, tanto a resposta imediata como a tardia, em pacientes com doença alérgica leve (24,25). Fahy *et al.* (24) avaliaram os efeitos do omalizumabe durante nove semanas em 19 pacientes alérgicos com asma (dois grupos paralelos), através de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Obtiveram redução importante na IgE sérica total ($p < 0,001$, entre os grupos), aumento na dose necessária para provocar uma resposta imediata na asma, acentuada redução na queda do VEF₁ (**Figura 9**), e na eosinofilia.



Em outra publicação Noga *et al.* (25) avaliaram em um sub-estudo, os efeitos da droga em 35 pacientes com testes cutâneos positivos (*prick test*), que faziam uso de corticóide por inalação (500-1.000 mcg) e que participaram de um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. O omalizumabe foi administrado a cada quatro semanas. Após 16 semanas obtiveram redução significativa da IL-13 ($p < 0,01$). A IL-5 e IL-8 diminuíram no grupo do omalizumabe quando comparadas aos valores basais. A liberação da histamina apresentou queda significativa ($p < 0,01$). A resistência das vias aéreas e o teste de provocação com queda de 20% do VEF₁ foram medidos antes, após 16 semanas e três meses após o final do protocolo. Ambos os parâmetros tiveram queda expressiva ($p < 0,05$). Quando comparado ao placebo a contagem dos eosinófilos do sangue periférico foi menor ($p < 0,01$).

Em vários estudos efetuados (26-30), o omalizumabe demonstrou ser capaz de:

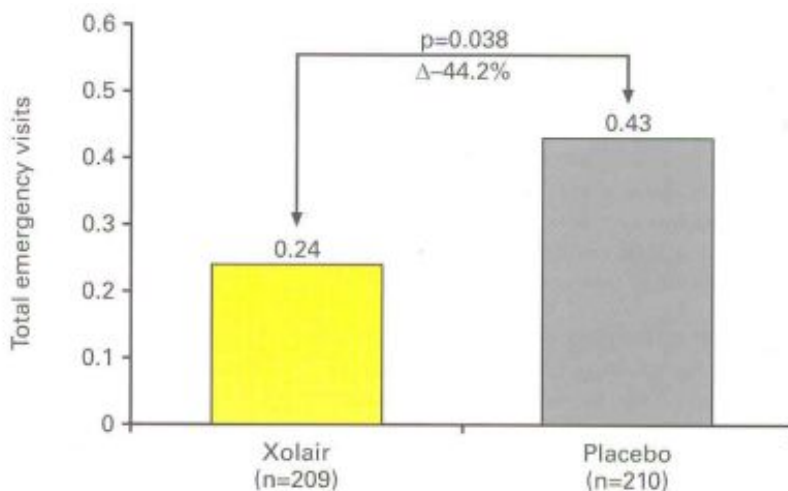
Reduzir as exacerbações da asma mesmo em paciente com doença moderada e severa

Diminuir a eosinofilia

Melhorar a qualidade de vida, com a diminuição dos sintomas

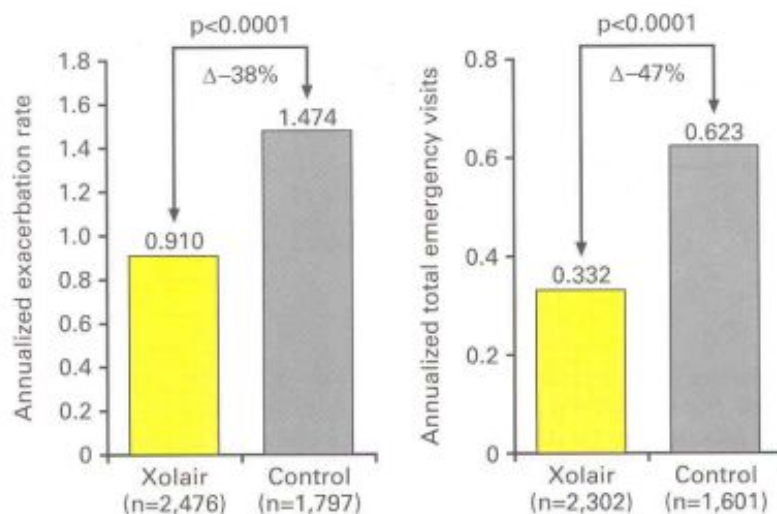
Melhorar os parâmetros das provas de função pulmonar e

Reduzir as doses de corticóides e β -agonistas



O omalizumab já foi utilizado por mais de 7.500 pacientes adultos e adolescentes, com asma, rinite e outras condições alérgicas (31) sendo que destes, 3.700 apresentavam asma de moderada a severa. A eficácia e a tolerabilidade do omalizumab têm sido bem estudadas em pacientes com asma alérgica severa. O estudo INNOVATE (32) que analisou exclusivamente pacientes com asma alérgica grave mal controlada, demonstrou a eficácia do omalizumab nesta população de alto risco com redução de 50% nas exacerbações severas e diminuição em 44,2% nos atendimentos de emergência (**Figura 10**).

Os resultados de estudo INNOVATE foram confirmados pelos achados da análise de um *pool* de sete outras experimentações clínicas (33). Destas, cinco eram estudos randomizados, duplo-cego, placebo-controlado, nos quais o paciente recebia omalizumab ou placebo. Como no INNOVATE, o omalizumab foi acrescentado à medicação em curso utilizada pelos pacientes. Esta análise demonstrou uma redução nas taxas de exacerbação da asma de 38,3% e de 47% na procura a atendimentos de emergência de pacientes com asma persistente, sendo que 93% de pacientes apresentavam asma persistente severa e 67% eram enquadrados como asma de alto risco para morte. Pacientes que receberam omalizumab apresentaram uma taxa de exacerbação da asma anualizada de 0,91, enquanto que no grupo controle alcançava 1,47, (**Figura 11**).



O omalizumabe está indicado para a asma alérgica e rinite alérgica. As doses preconizadas para a asma são de 150-300 mg cada quatro semanas ou 225-375 mg cada duas semanas (**Tabelas 1 e 2**). Na dependência do peso corpóreo e da IgE total preconiza-se a dose de 0,016 mg/kg/IgE a cada quatro semanas. Esta dose é baseada na quantidade estimada de droga que é necessária para reduzir os níveis de IgE livre circulante para menos de 10 UI por mililitro. Para a rinite alérgica 300 mg cada 3-4 semanas, dependendo da IgE total (34). A meia-vida de eliminação é de 1-4 semanas. A via de administração é a subcutânea, preconizando-se que as primeiras doses sejam aplicadas pelo próprio médico. Como a solução injetável é levemente viscosa, o tempo de aplicação demora de 5-10 segundos. Doses maiores de 150 mg deverão ser divididas, não devendo ser ultrapassado este valor por local de aplicação (**Tabela 3**).

Não está indicada a monitorização dos níveis da IgE total durante o curso do tratamento com o omalizumab, pois estes estarão sempre elevados como resultado da presença de complexos circulantes IgE-anti-IgE. Um método de investigação para quantificar a IgE livre do soro foi recentemente apresentado e poderá constituir-se em uma nova opção para monitorizar o tratamento com omalizumab (35).

A resposta ao tratamento pode demorar para ser tornar aparente (36). Dados da literatura enfatizam que os pacientes devem ser tratados por pelo menos 16 semanas antes que se possa avaliar com segurança os efeitos da droga. Nestes, tratados por 16 semanas, 87% obtiveram resposta ao nível da 12^a semana (37).

Nenhum outro teste de laboratório parece ser necessário, pois não ocorre nenhuma anormalidade laboratorial significativa durante a terapia.

Quanto aos efeitos adversos, são relacionados a fadiga (omalizumabe 0,5%, placebo 0,1%), *rash* cutâneo (0,4% e 0) e urticária (0,4% e 0,1%). As reações adversas relacionadas às infestações parasitárias foram monitorizadas durante os estudos clínicos em função do papel importante da IgE na defesa orgânica contra este tipo de infestação. Esta predisposição à infecções parasitárias ainda necessita de maior investigação, pois embora muitas das infecções parasitárias sejam cosmopolitas, são encontradas principalmente em regiões tropicais e intertropicais, onde a prevalência é alta (às vezes > 40%).

Os efeitos mais sérios são a anafilaxia e a manifestação de doenças malignas. A anafilaxia ocorre dentro de duas horas após a primeira aplicação ou dose subsequente em < 0,1% dos pacientes, sem qualquer outro desencadeante alérgico identificável. Sempre que ocorrer reação severa de hipersensibilidade, o tratamento deverá ser suspenso definitivamente. As neoplasias malignas são observadas em 0,5% dos pacientes tratados com omalizumabe e em 0,2% no grupo controle. Foram detectados carcinomas de mama, pele (melanoma e não-melanoma), próstata e parótida, que ocorreram mais de uma vez e cinco outros tipos que foram observados em apenas uma ocasião. O impacto da longa exposição ao omalizumabe e o alto risco de malignização são desconhecidos.

Tabela 1 – Omalizumabe (em mg) administrado por via subcutânea, a cada quatro semanas para adultos e adolescentes maiores de 12 anos, com asma

IgE pré-tratamento	Peso Corporal (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
≥30-100	150	150	150	300
>100-200	300	300	300	
>200-300	300			
>300-400	VerTabela 2			
>400-500				
>500-600				

Tabela 2 – Omalizumabe (em mg) administrado por via subcutânea a cada duas semanas, para adultos e adolescentes maiores de 12 anos, com asma

IgE pré-tratamento	Peso Corporal (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
≥30-100				
>100-200				225
>200-300		225	225	300
>300-400	225	225	300	
>400-500	300	300	375	
>500-600	300	375		
>600-700	375			

Tabela 3 – Número de injeções e o volume total da injeção, para a asma

Dose (mg)	Número de Injeções	Volume Total injetado (ml)
150	1	1,2
225	2	1,8
300	2	2,4
375	3	3,0

Outra questão discutida quanto à segurança do uso da droga relaciona-se com a possibilidade do desencadeamento de doenças do complexo imune pelo tratamento anti-IgE. Devido à humanização do anticorpo e ao pequeno tamanho dos complexos anti-IgE/IgE, espera-se prevenir e resposta imune. É importante salientar que o tamanho máximo dos complexos imunes gerados *in vitro* e *in vivo* do omalizumabe tem sido constituído por duas ou três moléculas de IgE com duas ou três moléculas anti-IgE. Este tamanho corresponde ao da IgM humana, e tais complexos são incapazes de ativar o complemento.

Omalizumabe – rhuMAB-E25 – Xolair®

Informações Médicas

[Home](#)

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)
[Anterior << Imunoterapia Específica](#)

[Próximo >> Novas Perspectivas no Tratamento da Asma](#)

Bibliografia:

- Dunnill MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:224.
- Kaliner MA, Lemanske R. Rhinitis and asthma. *JAMA* 1992; 268:2807.
- Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923; 8:163.
- Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1:1292.
- Colee JM, Ten Kate LP, de Vries HG, et al. Allele sharing chromosomes 11q13 and in sibs with asthma and atopy. *Lancet* 1993; 342:936.
- Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264:1152.
- Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CIEM, et al. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994; 23:464.
- Ishizaka K, Ishizaka T et al. Blocking of Pausnitz-Küstner sensitization with reagin by normal b2A-globulin. *J Allergy* 1963; 34:395.
- Johanson SGO, Brnrich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13:381.
- Stanworth DR. *Immediate hypersensitivity*. London: North Hollan Publishing Company; 1973.
- Igarashi Y, Goldrich MS, Kaliner MA, Irani AMM, Schwartz LB, White MV. Quantification of inflammatory cells in the nasal mucosa of allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:716.
- Wasserman SI. Mast cell-mediated inflammation in asthma. *Ann Allergy* 1989; 636:546.
- MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158:1438.
- Galli SJ. The Paul Kallos Memorial Lecture: the mast cell: a versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:14.

15. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067.
16. Schmidt D, Rabe KF. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:673.
17. Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:233.
18. Arshad SH, Babu KS, Holgate ST. – Anti-IgE therapy in asthma and allergy. London: Martin Dunitz; 2001.
19. 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.
20. Casale TB, Bernstein 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. Schoenhoff M, Bates D, Ruppel J, et al. Pharmacokinetics/dynamics following administration of a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody in the cromolguis monkey [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:356.
22. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995; 34:10474.
23. 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.
24. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effects of anti-IgE monoclonal antibody on the early-and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1828.
25. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Inter Arch Allergy Immunol* 2003; 131:46.
26. Boulet L-P, Chapman KR, Côté J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1835.
27. Fick RB, Rohane PW, Gupta N et al. Anti-inflammatory effects of a recombinant monoclonal anti-IgE (E25) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A199.
28. Busse WW, Fahy JV, Fick RB. A pilot study of the effects of an anti-IgE antibody (E25) on airway inflammation in moderate-severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:A456.
29. Milgrom H, Fick RB, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341:1966.
30. 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*; 110:E55.
31. Corren J, Casale T, Lanier BQ. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (>12 years) with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:S75.
32. 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* 2005; 60:309.
33. 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* 2005; 60:302.
34. Easthope S, Jarvis B. Omalizumabe. *Drugs* 2001; 61:253.
35. Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005; 303:81.
36. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000; 18:157.
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.

[Informações Médicas Home](#)

[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)

[Anterior << Imunoterapia Específica](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Novas Perspectivas no Tratamento da Asma](#)