
Omalizumabe: seguro e eficaz no tratamento da asma grave durante a gravidez

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):489-91.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200074>

O tratamento da asma evoluiu em todo o mundo, inclusive no Brasil. Nas últimas duas décadas, observamos uma redução de cerca de 75% no número de internações por asma nos hospitais públicos do Brasil, e hoje é mais raro encontramos pacientes em unidades de terapia intensiva devido a crises de asma (www.datasus.gov.br)¹. Fatores que podem ter contribuído para essa diminuição da morbidade incluem o desenvolvimento e a implementação de programas para o tratamento da asma no Brasil, através dos quais os medicamentos para asma são disponibilizados gratuitamente aos pacientes. No entanto, é necessário aprimorar as atividades já iniciadas e torná-las mais homogêneas em todo o país. Os corticosteroides inalados, um marco no tratamento da asma, mudaram o curso natural da doença, incluindo sua mortalidade².

Infelizmente, nesse mesmo período, a mortalidade por asma não mudou, e cerca de 5 a 7 pessoas morrem diariamente da doença no país (www.datasus.gov.br)¹. Nos últimos 15 anos, o advento de agentes imunobiológicos permitiu o tratamento de pacientes com fenótipos mais complexos e graves da doença. O uso desses agentes é fundamental e altera o prognóstico dos pacientes mais graves, permitindo o controle da doença, diminuindo as hospitalizações por exacerbações, diminuindo a necessidade sistêmica de corticosteroides e melhorando a qualidade de vida. Existem abundantes evidências científicas mostrando a eficácia e segurança dos agentes imunobiológicos¹. Além dos benefícios observados com o uso dos anticorpos monoclonais no tratamento da asma grave, aprende-se muito sobre a fisiopatologia da doença e o funcionamento do sistema imune. Após a comprovação da eficácia e segurança destes agentes na asma grave, o foco da discussão deve ser: custo, acesso, população-alvo, critérios de resposta terapêutica, critérios de retirada de medicamentos e estabelecimento de centros de referência.

Omalizumabe – Anticorpo Anti-IgE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado (zumabe) da classe IgG1 com especificidade para o terceiro domínio da molécula da IgE (anti-IgE). A ação direta do omalizumabe é bloquear a ligação da IgE com seus receptores³. Posteriormente, outras ações indiretas destes anticorpos foram demonstradas, como a diminuição da expressão de receptores de alta afinidade para IgE (FcεRI)⁴, a inibição da síntese de IgE pelos linfócitos B⁵ e melhoria da resposta inata antiviral dependente de interferon-alfa⁶. O uso do omalizumabe antes e durante o outono, período quando as crianças norte-americanas voltam das férias e as infecções respiratórias são mais prevalentes, diminui o risco de exacerbação por asma, inclusive de maneira superior ao aumento da dose de corticosteroides inalados. Especula-se que esse risco menor de exacerbações se deva à melhoria da resposta inata, com maior síntese de interferon-alfa⁶.

Omalizumabe é indicado como tratamento adicional da asma moderada/grave alérgica não responsiva à terapêutica proposta no passo 4 e 5 da iniciativa GINA e, mais recentemente, para urticária crônica espontânea refratária ao uso de doses quadruplicadas de anti-histamínicos^{3,7}. A eficácia do anticorpo anti-IgE foi comprovada, principalmente, para os desfechos: taxa de exacerbações graves, qualidade de vida e redução do uso de corticosteroides sistêmicos^{3,8}. Estudos também demonstraram diminuição de sintomas e melhora nos parâmetros da função pulmonar^{3,8}. Os efeitos benéficos da terapêutica são mantidos nos pacientes que utilizam o omalizumabe por longo prazo^{3,8}. A maioria dos pacientes respondedores apresenta resposta em até 16 semanas de tratamento, mas outros podem demorar seis meses, ou até um ano⁹. Caso não haja resposta após este período, o omalizumabe deve ser descontinuado. Um estudo brasileiro de “vida real” mostrou que a aplicação de um protocolo rígido em centros de tratamento de asma permite a identificação de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com omalizumabe, em oposição à prescrição por litígio¹⁰. Para que a indicação do omalizumabe seja precisa, o fenótipo alérgico da asma deve ser comprovado pelos testes cutâneos de leitura imediata, ou pela dosagem sérica de IgE específica para os aeroalérgenos³. Disponível comercialmente no Brasil há mais de uma década, o

omalizumabe foi aprovado recentemente pela CONITEC (a agência governamental responsável por avaliações de novas tecnologias em saúde), o que permitirá à população com asma grave, maior acesso ao primeiro tratamento biológico para esta doença¹¹.

O omalizumabe, além de eficaz, tem bom perfil de segurança. Raríssimos casos de anafilaxia foram descritos, principalmente após a administração das primeiras três doses da medicação, mas essa observação inicial não tem se confirmado na prática clínica¹. Não há evidências de parasitoses graves ou de difícil controle como reação adversa da terapia, apenas um estudo mostrando uma tendência de maior chance de reinfestação em quem está utilizando o omalizumabe¹². Também não há risco aumentado de poliangeíte granulomatosa eosinofílica¹³.

Recentemente, Namazy JA e cols. publicaram no *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* os resultados finais do estudo EXPECT¹⁴. Esse estudo observacional prospectivo, fase IV, avaliou a segurança do uso do omalizumabe durante a gravidez para a mãe e seu feto. Os autores recordam que a própria asma grave aumenta o risco no feto de redução do crescimento, prematuridade, baixo peso ao nascimento e mortalidade perinatal, e, portanto, a doença deve ter seu tratamento otimizado para que permaneça o mais controlada possível. Estudos pré-clínicos em primatas não observaram associação do omalizumabe com teratogenicidade ou com toxicidade para a mãe ou embrião, com exceção de plaquetopenia observada nos recém-nascidos quando doses supraterapêuticas do anticorpo monoclonal foram administradas aos animais¹⁵.

No estudo EXPECT, os autores seguiram uma coorte de 250 grávidas norte-americanas que apresentavam asma e que tinham sido tratadas com o omalizumabe. As pacientes foram acompanhadas durante toda a gestação e os latentes até 18 meses de vida, sendo computados os eventos adversos nesse período. O grupo controle foi formado por uma coorte externa de grávidas canadenses de Quebec que apresentavam asma e que não tinham sido tratadas com o imunobiológico¹⁴.

O estudo EXPECT concluiu que o tratamento de pacientes grávidas com omalizumabe não aumenta o risco no feto de malformações congênitas e mortalidade perinatal, assim como os latentes não foram mais propensos a desenvolver plaquetopenia¹⁴. No estudo, observou-se maior porcentagem de prematuridade em relação a coorte de Quebec, fato provavelmente associado à maior gravidade da asma e obesidade nas pacientes do estudo EXPECT. Publicação anterior com dados preliminares do estudo já havia mostrado que as taxas de redução do crescimento do feto, prematuridade, baixo peso ao

nascimento são semelhantes a pacientes grávidas que têm asma grave¹⁶.

Já havia evidências científicas que embasavam o uso do omalizumabe durante a gravidez, o qual é incluído na categoria B¹⁵. Entretanto, um estudo mais robusto e mais bem controlado como o EXPECT tem alta relevância e importância, porque traz maior segurança e tranquilidade no uso da medicação¹⁴. O estudo fornece informações importantes e práticas baseadas em evidências para médicos e mulheres grávidas com asma que estão considerando o tratamento com omalizumabe.

Referências

1. Giavina-Bianchi P. Imunobiológicos na Imunologia Clínica e Alergia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):205-6.
2. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(5):332-6.
3. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):525-36. e1.
4. Beck LA, Marcotte GV, Mac Glashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon R1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527-30.
5. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):306-20.
6. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1476-85.
7. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
8. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362-70.e2.
9. Singh H, Peters JI, Kaur Y, Maselli DJ, Diaz JD. Long-term evaluation of response to omalizumab therapy in real life by a novel multimodular approach: The Real-life Effectiveness of Omalizumab Therapy (Reality) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov;123(5):476-82.e1.
10. Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Giavina-Bianchi P, Cukier A, Stelmach R. Omalizumabe em pacientes com asma grave não controlada: critérios de elegibilidade bem definidos para promover o controle da asma. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):487-9.
11. Ministério da Saúde do Brasil. Brasil. 2016. CONITEC. Omalizumabe para o tratamento da asma grave. Brasília. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Omalizumabe_AsmaGrave_final. Acessado em: 17/11/2020.
12. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207.
13. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):155-8.
14. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(2):528-36.e1.

15. Genentech. Omalizumab (Xolair) full prescribing information. Disponível em: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Acessado em: 24/05/2020.
16. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Pedro Giavina-Bianchi

Prof. Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, Presidente da ASBAI-SP, Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Visiting Professor - Harvard Medical School 2012-2014

Enfim, uma boa notícia...

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):491-3.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200075>

Prezado Editor,

Conservantes são aditivos químicos essenciais na manufatura de uma ampla variedade de produtos industriais e comerciais, uma vez que eles previnem o supercrescimento de microrganismos. Por isso, são também chamados de microbicidas¹. Derivados isotiazolinonas são largamente usados como conservantes ou microbicidas em produtos domiciliares e industriais, estando muitos deles contidos em produtos cosméticos. A mistura de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI), conhecido como Kathon CG[®], composta numa proporção 3:1, causou uma epidemia de dermatite alérgica de contato (DAC) nos anos 80. Mais recentemente, o uso de MI como conservante isolado em concentrações crescentes nos cosméticos tem resultado em dramáticos índices de sensibilização no mundo todo².

Detalhando melhor, os primeiros casos de DAC de produtos industriais contendo MI foram relatados em 2004. Desde 2010-2012 a prevalência de alergias de contato à MI tem aumentado significativamente. A principal razão para isso é que MI é usada como um conservante individual em cosméticos em concentrações de até 100 ppm (0,01%) quando comparado a somente 15 ppm

(0,0015%) na mistura MCI/MI. Em 2013, MI foi eleita como 'alérgeno do ano' pela Sociedade Americana de Dermatite de Contato².

O resultado foi o surgimento de uma pandemia de DAC à MI. Dados publicados do Grupo Norte Americano de Dermatite de Contato (NACDG) evidenciaram incremento marcante na prevalência de alergia às isotiazolinonas. Nesse trabalho realizado com 4.860 pacientes, houve reações positivas à MCI/MI em 6,3% dos pacientes, e em 10,7% à MI isolada no período de 2013-2014³. Em 2017, foi publicado estudo multicêntrico prospectivo conduzido em 11 centros de 8 países europeus. Nesse estudo foi incluída a MI, em solução aquosa à 0,2%. Nesse grande estudo, um total de 205 indivíduos tiveram testes positivos a essa substância entre 3.434 participantes (6,0%)⁴. A Austrália parece ter experimentado a mais alta prevalência de alergia à MI relatada na literatura. Foi observado um pico de positividade de 20,3% dos testes em 2015⁵.

Em consequência de tantas evidências dessa pandemia, o uso da mistura MCI/MI e de MI em cosméticos *leave on* (produtos que permanecem na pele) foi proibido na Europa em 2016 e 2017, respectivamente. Em 2018, a concentração de MI em cosméticos *rinse off* (produtos de enxague) foi reduzida pela Comissão Europeia para o mesmo nível do MCI/MI, 15 ppm (0,0015%). A introdução de medidas legislativas semelhantes mundo afora levou à diminuição da incidência de DAC não ocupacional devido às isotiazolinonas, principalmente de produtos cosméticos. Por outro lado, observou-se aumento de DAC ocupacional em alguns países após a epidemia, devido à ausência de restrições legais ao uso das isotiazolinonas em produtos industriais⁶.

Já é bem sabido que os cosméticos têm sido implicados como a principal fonte de sensibilização e que produtos *leave on* têm sido primariamente implicados, incluindo lenços umedecidos². Além disso, a ocorrência de isotiazolinonas em tintas tem sido recentemente reconfirmada⁷, e detergentes podem causar DAC, também pelas isotiazolinonas, seja via contato direto ou exposição por aerodispersão². Isso ocorreria realmente por mecanismo alérgico e não apenas por irritação primária, como anteriormente se pensava.

Portanto, pelo menos na Europa, a MI pode ser usada em qualquer concentração sem restrição em produtos não cosméticos, tais como agentes de limpeza domésticos ou industriais. Concordamos com a literatura que é importante se estabelecer a concentração máxima permitida desse conservante, haver clara instruções de uso e restringir a venda de produtos em *spray* (maior risco de aerodispersão) e de detergentes não diluídos que podem ser usados em