

Anticorpos monoclonais no tratamento da asma

Monoclonal antibodies in asthma treatment

Rosana C. Agondi^{1,2}, Marcelo V. Aun^{3,4}, Carla Bisaccioni^{2,4}, Jorge Kalil⁵,
Ademir de Souza Machado³, Alfeu T. França³, Eduardo Costa³, Flávio Sano³,
Gustavo F. Wandalsen³, José Angelo Rizzo³, Pedro Giavina-Bianchi^{3,6}

Resumo

Objetivo: Revisar a aplicação dos principais anticorpos monoclonais já utilizados em estudos clínicos de asma, bem como detalhar os que já estão disponíveis para uso clínico.

Fontes de dados: Artigos originais indexados nos bancos de dados MEDLINE e LILACS de janeiro de 1975 a dezembro de 2011, nos idiomas português e inglês, e livros-textos selecionados.

Síntese dos dados: Os principais anticorpos monoclonais já estudados no tratamento da asma são os antagonistas de algumas citocinas de perfil TH2 (anti-IL-4, Anti-IL-5, Anti-IL-9 e Anti-IL-13) e da IgE (anti-IgE), embora outros anticorpos, como anti-TNF e anti-CD11a, já tenham sido pesquisados.

Conclusões: Embora diversos anticorpos monoclonais já tenham sido utilizados na pesquisa clínica em asma, apenas o omalizumabe (anti-IgE) está disponível comercialmente, porque há evidências demonstrando sua eficácia.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012; 35(5): 177-82: Asma, tratamento, anticorpos monoclonais.

Abstract

Objective: To review the application of the main monoclonal antibodies which have already been used in clinical studies of asthma, as well as detailing those already available for clinical practice.

Sources: Original articles indexed in the databases MEDLINE and LILACS January 1975 to December 2010, Languages: Portuguese and English and selected textbooks.

Data synthesis: The main monoclonal antibodies which have already been studied for asthma are cytokines TH2 antagonists (anti-IL-4, Anti-IL-5, Anti-IL-9 e Anti-IL-13) and IgE antagonist (anti-IgE), although other antibodies, as anti-TNF and anti-CD11a, have already been utilized.

Conclusions: Despite the fact that many monoclonal antibodies have been utilized in asthma clinical research, only omalizumab (anti-IgE) is commercially available, because many studies have shown its efficacy.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2012; 35(5): 177-82: Asthma, treatment, monoclonal antibodies.

Introdução

Os anticorpos são proteínas plasmáticas, sintetizadas por plasmócitos, que mediam a imunidade humoral. O conceito de usar componentes para atingir seletivamente um alvo desejado, sem comprometer as células normais do organismo, chamado "*magic bullets*", foi proposto por Paul Ehrlich há mais de um século¹. Em 1975, Kohler e Milstein revolucionaram a imunologia com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (*monoclonal antibodies* – mAbs)^{2,3}.

Estes autores avaliaram células híbridas formadas a partir da fusão de linfócitos B ativados (células normais) e células do mieloma (células malignas), transformando a célula do mieloma num linfócito B imortalizado, capaz de secretar anticorpos homogêneos³. Os anticorpos monoclonais, portanto, seriam considerados "*magic bullets*" por sua capacidade de reagir somente e especificamente a um epítipo.

1. Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Doutora em Ciências pela FMUSP.

2. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela ASBAI-AMB.

3. Grupo de Assessoria em Asma da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI).

4. Pós-graduando da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

5. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

6. Professor Livre-Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

Os hibridomas produzem quantidades ilimitadas de anticorpos com afinidade, especificidade e de isotipo desejados. Portanto, os anticorpos monoclonais são cópias idênticas de imunoglobulinas derivadas de um único clone de células B e são específicos para somente um epítipo de um antígeno heterólogo⁴.

A primeira geração de anticorpos monoclonais foi derivada de hibridomas de linfócitos B de camundongos e, portanto, o sistema imunológico humano passou a produzir anticorpos humanos anticamundongo (*human anti-mouse antibodies* – HAMA), desta maneira limitando seu benefício terapêutico⁵.

Devido a sua origem murina, estes anticorpos monoclonais eram tipicamente imunogênicos para humanos e tinham menor habilidade de induzir respostas efetoras imunes humanas, portanto, limitando sua aplicabilidade clínica¹. O mAb ideal seria aquele não-imunogênico, com seqüências proteicas humanas, com redução na incidência de reações HAMA, com melhor função efetora e aumento em sua meia-vida e afinidade pelo antígeno⁵.

O desenvolvimento posterior de engenharia genética, a partir da década de 90, proporcionou plataforma flexível para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais quiméricos, humanizados e totalmente humanos, que minimizam satisfatoriamente muitos destes problemas¹. Os mAbs evoluíram, com diminuição da quantidade de proteína murina: de murinos para quiméricos, depois humanizados e, por fim, totalmente humanos, constituídos 100% por proteína humana⁵.

Os alvos dos mAbs de uso clínico são moléculas secretadas (ex.: citocinas, IgE, entre outras), porções extracelulares de proteínas transmembranas (ex.: receptor de fator de crescimento), ou moléculas de adesão. Os mecanismos de ação descritos dos mAbs terapêuticos são ação como agonistas ou antagonistas de receptores, ação na neutralização de alvos, como toxinas, ou citocinas e marcadores de células para posterior destruição destas⁵.

A nomenclatura dos mAbs segue uma seqüência de prefixo do nome, na seqüência vem a sílaba que representa o alvo do mAb, depois a fonte de mAb e, finalmente, a sílaba mAb (de *monoclonal antibody*). Alguns exemplos estão demonstrados na Tabela 1.

Diversos mAbs já foram testados em ensaios clínicos na asma. Os principais anticorpos monoclonais já utilizados são os antagonistas de algumas citocinas de perfil TH2 (anti-IL-4, Anti-IL-5, Anti-IL-9 e Anti-IL-13) e da IgE (anti-IgE), embora outros anticorpos, como anti-TNF e anti-CD11a, já tenham sido utilizados. Os principais mAbs estão resumidos na Tabela 2 e todos os já estudados em pacientes com asma, dos quais encontramos estudos nas bases de dados MEDLINE/PUBMED e LILACS estão detalhados a seguir.

Anti-IL-4

A IL-4 é uma citocina TH2 importante na patogênese da asma. Um mAb totalmente humano, antagonista do receptor IL-4R-alfa, que sinaliza tanto as vias da IL-4 como a da IL-13, foi desenvolvido, mas um estudo clínico controlado não demonstrou sua eficácia em pacientes com asma⁹.

Tabela 1 - Nomenclatura de anticorpos monoclonais⁷

| | |
|--------------------------|---|
| Prefixo (exemplo) | Alem (Alemtuzumab) Ri (Rituximab) Ab (Abciximab) Oma (Omalizumab) Mepo (Mepolizumab) |
| Alvo | Tumor – Tu Imunomodulador – Li Interleucina – Ki Cardiovascular – Ci |
| Fonte | Murino – O Quimérico – Xi Humanizado – Zu Totalmente humano – U/um |
| Sufixo | mAb (anticorpo monoclonal) |

Anti-IL-5

A Interleucina-5 (IL-5) é uma citocina homodimérica TH2 envolvida na diferenciação, maturação, migração, desenvolvimento, sobrevivência, tráfego e função efetora dos eosinófilos circulantes e teciduais¹⁰. Foram desenvolvidos três mAbs para neutralizar os efeitos da IL-5, o mepolizumabe e o reslizumabe, que neutralizam a citocina, e o benralizumabe (MEDI-563), que tem como alvo o receptor IL-5R e leva à destruição da sua célula alvo, o eosinófilo¹⁰. Os três mAbs já estão sendo estudados em ensaios clínicos, mas ainda não estão aprovados e disponíveis comercialmente.

O mepolizumabe é um mAb humanizado com efeito anti-IL-5. Em estudos recentes em pacientes com asma, a utilização de mepolizumabe levou à diminuição da eosinofilia periférica, no escarro, na mucosa brônquica e na medula óssea e estas reduções foram significativas, persistentes e dose-dependentes^{11,12}. Também foi observada redução significativa nas taxas de exacerbações em pacientes com asma eosinofílica refratária a corticosteroide, que parece ser o fenótipo que melhor responde a medicação^{11,12}.

Entretanto, estudos prévios não conseguiram comprovar grande eficácia do mepolizumabe para o tratamento da asma¹³⁻¹⁵. Alguns estudos demonstraram que em relação à eosinofilia pulmonar ocorreu o bloqueio de apenas 55% do recrutamento de eosinófilos para o pulmão, sem melhora das medidas de fluxos aéreos, mas com melhora nos marcadores patológicos de remodelamento brônquico¹¹.

O reslizumabe mostrou eficácia num ensaio clínico recente controlado com placebo na asma não controlada, levando à melhora funcional e redução da eosinofilia no escarro, mas sem melhora significativa no ACQ e taxa de exacerbações¹⁶. O benralizumabe está sendo avaliado em estudos clínicos fase II-b. Um estudo clínico fase I recentemente publicado mostrou um bom perfil de segurança associado à redução da eosinofilia no sangue periférico¹⁷.

Tabela 2 - Anticorpos monoclonais na asma

| Alvo | Terapêutica | Status de desenvolvimento |
|-------|--|---|
| IL-4 | IL-4R humano solúvel recombinante Ac bloqueador de IL-4 humano (pascolizumab) | Pouco efeito na asma Pouco efeito na asma |
| IL-5 | Ac bloqueador de IL-5 humano (mepolizumab) Ac anti-IL-5 α R (benralizumab, MEDI-563) Ac neutralizante de IL-5 (rezilizumab) | Efeito na asma grave: ↓ exacerbações e Eos escarro Fase II ↓ Eos escarro, função pulmonar |
| IL-9 | Ac bloqueador de IL-9 | Pouco efeito |
| IL-13 | Ac bloqueador de IL-13 (lebrizumab) | Pouco efeito |
| IgE | Ac bloqueador de IgE | Efeito na asma grave: ↓ exacerbações e função pulmonar |

Ac = anticorpo, Eos = eosinófilos.
Modificado de Barnes PJ⁸.

Anti-IL-9

A IL-9 é outra citocina de perfil TH2, que vem sendo mais estudada nos últimos anos. Em modelos animais de asma, a IL-9 mostrou ter participação na regulação do desenvolvimento da inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas, produção de muco e fibrose pelo aumento do número e atividade dos mastócitos no local inflamatório¹⁸. Foi desenvolvido um mAb anti-IL-9 humanizado, o MEDI-528. Em dois ensaios clínicos pequenos, de fase-2a, esse novo medicamento foi usado em pacientes com asma leve a moderada e mostrou bom perfil de segurança, com eficácia clínica¹⁹.

Anti-IL-13

A IL-13 é uma citocina TH2 com muitas ações redundantes a IL-4, que acarreta o aumento da secreção de IgE pelos linfócitos B, causa hipersecreção de muco, hiperreatividade das vias aéreas e influxo celular inflamatório²⁰. O anti-IL-13 que vem sendo estudado para o tratamento da asma é o lebrizumabe. Trata-se de anticorpo monoclonal, IgG4 humanizado, que se liga a IL-13 e inibe a sua função. A IL-13 também tem função fibrogênica, ou seja, a síntese de colágeno pelos fibroblastos e de TGF β pelos macrófagos²¹. O lebrizumabe esteve associado a melhora da função pulmonar nos pacientes com asma moderada a grave com nível sérico de periostina (proteína de matriz extracelular que é secretada pelas células epiteliais após estímulo com IL-13) elevado e/ou FENO elevado (seria o chamado "fenômeno IL-13")²¹.

Anti-IgE (Omalizumabe)

A imunoglobulina E (IgE) é o anticorpo responsável pela sensibilização dos mastócitos/basófilos e reconhecimento antigênico nas reações de hipersensibilidade imediata²². A

pele e as mucosas do trato respiratório e gastrointestinal são expostas frequentemente a quantidades mínimas de proteínas potencialmente alergênicas. Em indivíduos predispostos geneticamente à atopia, os contatos iniciais com essas proteínas levam ao processo chamado de sensibilização. Células apresentadoras de antígenos (APC) processam essas proteínas (alérgenos), gerando peptídeos que se ligam a sítios de reconhecimento antigênico nas moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC II)²³. Numa etapa seguinte, a APC apresenta o alérgeno através da molécula MHC II a um linfócito T auxiliar 2 (Th2), que passa a liberar citocinas e estimular a expressão de CD40L²⁴. As principais citocinas produzidas nessa fase são a IL-4 e IL-13, que tem como uma de suas principais funções estimular os linfócitos B a produzir IgE^{23,25}.

Após repetidas exposições a baixas doses de alérgenos, os indivíduos atópicos desenvolvem anticorpos IgE específicos contra esses antígenos²³. Uma vez produzida e liberada, a IgE se fixa a seus receptores^{23,25,26}. Existem dois receptores para molécula de IgE: de baixa afinidade (Fc ϵ RII ou CD23) presentes na células B, e de alta afinidade (Fc ϵ RI), que é um tetrâmero nas células mastócitos e basófilos, e um trîmero na APC²⁵. Cada molécula de Fc ϵ RI é composta de uma cadeia α e mediadora da adesão do ligante, uma cadeia β e duas cadeias γ responsáveis pela sinalização. A porção extracelular aminoterminal da cadeia α inclui dois domínios semelhantes a Ig e que formam o sítio de ligação para IgE²². A expressão de Fc ϵ RI nos basófilos humanos se correlacionam com o nível de IgE total, e a ligação da IgE a esse receptor o estabiliza na superfície da célula²⁵. Esses receptores na membrana celular ou sob forma solúvel parecem desempenhar importante papel regulador sobre a produção de IgE²⁴. Nas doenças alérgicas respiratórias, como asma e rinite, a IgE tem papel fundamental na imunopatogênese do processo.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 anti-IgE recombinante humanizado, com 95% de sua estrutura composta por proteínas humanas, o que acarreta o prolongamento de sua meia-vida e diminuição de sua imunogenicidade²⁷. O anticorpo se liga à IgE, no terceiro domínio da cadeia pesada da IgE, que é o mesmo sítio de ligação desta com seu receptor e, assim, previne sua associação com os receptores de IgE. Desta maneira, diminui a quantidade de IgE livre, diminui a quantidade de IgE ligadas aos seus receptores, interrompe a “cascata alérgica” por prevenir a ligação do alérgeno com os mastócitos ou basófilos ativados e reduz o número de células inflamatórias, como eosinófilos e linfócitos. Pela diminuição da ligação de IgE aos mastócitos, basófilos e eosinófilos, o omalizumabe também inibe a expressão de receptores de alta afinidade de IgE²⁸.

O omalizumabe é uma medicação aprovada em mais de 50 países, particularmente para o tratamento da asma grave (GINA passos 4 e 5, com doença parcialmente ou não controlada). Está indicado para a asma alérgica com confirmação através da pesquisa de IgE específica, teste cutâneo ou *in vitro*. Em bula, o medicamento é aprovado para pacientes a partir dos 6 anos de idade, o peso deve estar entre 30 e 150 kg e o nível de IgE total pré-tratamento entre 30 e 1300 UI/mL^{30,31}.

A dose de omalizumabe é calculada da seguinte maneira: 0,016 X peso (kg) X IgE pré-tratamento (UI/ml) = dose (mg)/28 dias. A via de administração é subcutânea e o paciente deve aguardar durante 2 horas após a administração na unidade de saúde para observação de desenvolvimento de eventuais efeitos colaterais, como cefaleia, náusea, tosse e urticária/anafilaxia²⁸. Após a terceira aplicação o período de observação pode ser reduzido para 30 minutos. Vários

estudos na literatura avaliaram os efeitos do omalizumabe na asma; alguns estão demonstrados na Tabela 3.

Outra aplicação do omalizumabe seria seu uso associado à imunoterapia (IT) específica, levando a diminuição dos sintomas respiratórios durante a IT, diminuição do risco de reações adversas sistêmicas e alcance da fase de manutenção em menor tempo^{32,33}.

Pelo papel conhecido da IgE na patogênese de outras doenças imunológicas, o mAb anti-IgE está sendo estudado em outras doenças, como rinite alérgica, dermatite atópica, urticária crônica, alergia alimentar e na aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), embora sua aplicação no Brasil ainda só esteja aprovada para asma grave de difícil controle^{34,35}.

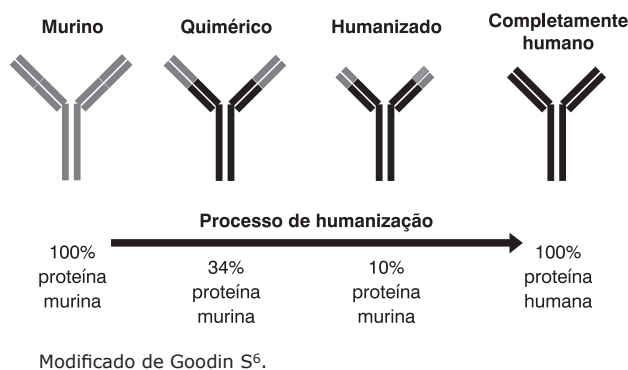


Figura 1 - Anticorpos monoclonais: do camundongo a estrutura completamente humana

Tabela 3 - Tratamento da asma com omalizumabe: parâmetros conforme alguns autores

| Parâmetros | Soler (2001) | Busse (2001) | Holgate (2004) | Humbert (2005) | Ayres (2004) |
|--------------------------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
| Taxa de exacerbações | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ | ↓ |
| Nº pacientes exacerbações | ↓ | ↓ | NA | NA | ↓ |
| Duração da exacerbação | NA | ↓ | NA | NA | NA |
| Necessidade de CEI | ↓ | ↓ | ↓ | NA | ↓ |
| Pacientes que descontinuaram CEI (n) | NA | ↓ | ↔ | NA | NA |
| Escores de sintomas de asma | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Sintomas noturnos | ↓ | NA | NA | NA | NA |
| Medicamento de resgate | ↓ | ↓ | ↓ | ↔ | ↓ |
| PEF matinal | ↑ | NA | ↔ | ↑ | NA |
| VEF ₁ | ↑ | ↑ | ↔ / ↑ | ↑ | ↑ |

Legenda: ↑ = aumento; ↔ = sem alteração; ↓ = diminuição; NA = não avaliado. Adaptado de Belliveau PP & Lahoz MR³⁰.

Outros anticorpos monoclonais

Sabendo-se da ampla gama de células e mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da asma, vários outros mAbs já foram estudados, com resultados diversos. Alguns anti-TNF (antagonistas do fator de necrose tumoral) também já foram aplicados em asmáticos, mas não mostraram eficácia^{36,37}. O Efalizumabe, mAb IgG1 humanizado contra a cadeia alfa da LFA-1, chamada de CD11a, também foi tentado, no intuito de diminuir a inflamação através do bloqueio da adesão leucocitária. Entretanto, este anti-CD11a não mostrou eficácia significativa num estudo controlado³⁸.

É importante ressaltar que podemos manipular o sistema imune não só através de mAbs, mas também utilizando outras moléculas, como os receptores solúveis. Um estudo usando o daclizumabe, um receptor solúvel de IL-2 (IL-2Rs), já usado na imunossupressão de transplantes, mostrou bom perfil de eficácia na asma, mas com maior frequência de eventos adversos graves³⁹.

Referências

- Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Rev Immunology* 2010;10:317-27.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- Berger M, Shankar V, Vafai A. Therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Am J Med Sci* 2002;324:14-30.
- Kelley KW, Lewin HA. Monoclonal antibodies: pragmatic application of immunology and cell biology. *J Anita Sci* 1986;63:288-309.
- Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006;29:1-9.
- Goodin S. Development of monoclonal antibodies for the treatment of colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:S3-7.
- <http://www.who.int/medicines/services/inn/Generalpoliciesformonoclonalantibodies2009.pdf>. Acessado: 28 de Fevereiro de 2012.
- Barnes PJ. New therapies for asthma: is there any progress? *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:335-43.
- Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrehholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-96.
- Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy* 2012;42:712-37.
- Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:803-13.
- Haldar P, Brightling C, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green R, Wardlaw A, Pavord I. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
- Leckie MJ, Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
- Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-9.
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1062-71.
- Castro M, Marthur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237-44.
- Oh CK, Raible D, Geba GP, Molfino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:180-6.
- Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Peralman DS, Le C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011;11:14.
- Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrehholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ralpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-96.
- Corren C, Lemanske, Jr RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Eng J Med* 2011;365:1088-98.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunidade aos microrganismos, In: *Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier 2005: p. 351-73.
- Camelo-Nunes IC. IgE e inflamação alérgica, In: *Sole D & Daher S. IgE – da síntese à prática clínica*. Ed.1. Rosconi 2008. p. 36-46.
- Musatti, CC. IgE, da síntese à prática clínica. São Paulo: Rosconi, 2007: p23-33.
- Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S450-6.
- Kisselgof AB, Oettgen HC. The expression of murine B cell CD23, in vivo, is regulated by its ligand, IgE. *Int Immunol* 1998;10:1377-84.
- Arshad SH, Holgate S. The role of IgE in allergen-induced inflammation and the potential for intervention with a humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1344-51.
- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Eng J Med* 2006;354:2689-95.
- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nature Rev* 2008;8:218-30.
- Belliveau PP, Lahoz MR. Evaluation of Omalizumab from a health plan perspective. *J Manag Care Pharm* 2005;11:735-45.
- European Medicines Agency; Science Medicines Health. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500095976.pdf. Acessado em 24 de fevereiro de 2012.
- Kopp MV, Hamelmannw E, Zielenz S, Kamin W, Bergmannz K-C, Siederck C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;39:271-9.
- Fitzhugh DJ, Lockey RF. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:554-9.
- Vichyanond P. Omalizumab in allergic diseases, a recent review. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:209-19.
- Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254-6.

36. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549.
37. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF α receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584.
38. Gauvreau GM, Becker AB, Boulet LP, Chakir J, Fick RB, Greene WL, et al. The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:331-8.
39. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-8.

Correspondência:
Marcelo Vivolo Aun
Av. Brigadeiro Luís Antonio, 4267 - Jardim Paulista
CEP 01401-002 - São Paulo - SP
E-mail: marcelovivoloaun@yahoo.com.br