

OMALIZUMAB AND HYPERSENSITIVITY REACTIONS

Shankar T, Petrov AA

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013; 13:19-24

Introdução: A anafilaxia resulta da libertação súbita de mediadores de mastócitos e basófilos em circulação e a sua prevalência, tendo em conta todos os desencadeantes, está estimada em 0,05-2%. Presentemente, o tratamento da anafilaxia consiste em evitar o desencadeante bem como terapêutica médica imediata. O reconhecimento do anticorpo IgE como mediador na desgranulação dos mastócitos e basófilos levou à descoberta de anticorpos humanizados anti-IgE (omalizumab). Este liga-se à região constante das moléculas de IgE circulantes, bloqueando a activação das células efectoras da alergia.

Omalizumab na prevenção de reacções de hipersensibilidade (HS): Encontram-se descritos vários casos de anafilaxia, induzida pelo exercício, veneno de himenópteros, fármacos, alimentos, associada a mastocitose sistémica, bem como de anafilaxia idiopática, tratados com sucesso com omalizumab.

Omalizumab em combinação com imunoterapia específica (ITE): Múltiplos estudos avaliam a eficácia do omalizumab em combinação com ITE em doentes com rinite e/ou asma, quer diminuindo a ocorrência de reacções adversas associadas à ITE quer diminuindo a gravidade dos sintomas em comparação com qualquer um dos tratamentos isoladamente. Também na ITE a veneno de himenópteros e a alimentos, há relatos de melhor tolerância das dessensibilizações, havendo alguns doentes incapazes de tolerar ITE sem omalizumab.

Anafilaxia associada ao omalizumab: Apesar de ser uma terapêutica habitualmente bem tolerada, em aproximadamente 0,1-0,2% dos doentes ocorre anafilaxia, após a sua administração. Esta acontece tipicamente nas primeiras 2h

e principalmente nas primeiras três tomas. O mecanismo de HS envolvido ainda não foi completamente esclarecido mas parece relacionar-se com a pré-existência ou desenvolvimento de anticorpos anti-omalizumab ou pela ligação de IgE a produtos de glicosilação das linhas celulares, utilizadas na elaboração do fármaco. Outra explicação proposta passa por uma reacção de HS ao polissorbato, um excipiente presente no produto. Na perspectiva da realização de estudos de sensibilidade ao fármaco, um estudo publicado recentemente considerou não irritativa qualquer diluição salina para a realização dos testes por picada e a concentração 1:100000 (1,25µg omalizumab/mL) para os testes intradérmicos.

Dessensibilização ao omalizumab: A dessensibilização ao omalizumab deve ser considerada em doentes com reacção de HS nos quais o fármaco é eficaz e constitui a única alternativa considerável. Os autores propõem um protocolo de dessensibilização publicado anteriormente.

Conclusão: Até à data, o omalizumab apenas está aprovado para o tratamento de asma grave apesar dos benefícios observados noutras patologias anteriormente referidas. São necessários estudos adicionais para averiguar o mecanismo de eficácia do omalizumab nestas patologias bem como o mecanismo de HS envolvido na anafilaxia ao fármaco.

Comentário: Trata-se de um artigo que descreve de forma sucinta várias entidades patológicas associadas a reacções de hipersensibilidade (ou anafiláticas) onde o omalizumab pode ser administrado com sucesso terapêutico para além da asma alérgica grave. É um fármaco relativamente bem tolerado que tem como principal limitação do seu uso o custo elevado. Em caso de doentes com reacções anafiláticas após a sua administração, pode ser efectuado um protocolo de dessensibilização.

Filipa Ribeiro

Interna de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

EXHALED NO IS A POOR MARKER OF ASTHMA CONTROL IN CHILDREN WITH A REPORTED USE OF ASTHMA MEDICATION: A PHARMACY-BASED STUDY

Vijverberg SJ, Koster ES, Koenderman L, Arets HG, van der Ent CK, Postma DS, Koppelman GH, Raaijmakers JA, Maitland-van der Zee AH

Pediatr Allergy Immunology 2012;23:529–36

Introdução: O aumento na fracção de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) tem sido apontado como marcador de inflamação das vias aéreas e de ausência de controlo da asma. A utilidade do FeNO na monitorização do controlo da asma é, ainda hoje, tema de debate. O objectivo deste estudo foi avaliar a validade do FeNO como marcador de controlo da asma em crianças medicadas com fármacos para esta doença.

Métodos: O FeNO foi medido em 601 crianças (idades entre 4-12 anos) medicadas com fármacos para a asma nos últimos seis meses, utilizando como grupo controlo 63 crianças saudáveis não asmáticas (5-12). O controlo da asma foi avaliado pelo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). Foi gerada uma curva *receiver-operator characteristics* (ROC) para avaliar a acuidade do FeNO como marcador de controlo da asma. Foi efectuada uma análise de regressão logística para avaliar a associação entre níveis elevados de FeNO (>25 ppb) e factores clínicos, de saúde, ambientais ou toma de medicação.

Resultados: A fracção de óxido nítrico no ar exalado teve pouca acuidade para discriminar asma controlada de não-controlada [área abaixo da curva ROC: 0,56 (IC95%: 0,52-0,61, $p=0,008$)]. Adicionalmente, níveis elevados de FeNO (>25 ppb) associaram-se a menores taxas de adesão terapêutica (OR: 0,4; IC95% 0,3-0,6), menos cursos de antibioterapia no ano anterior (OR: 0,6; IC95%: 0,4-0,9), menor utilização de antagonistas dos leucotrienos no ano anterior (OR: 0,4, IC95%: 0,2-0,9) e

menos consultas de pediatria (pneumologia) (OR: 0,6, IC 95%: 0,4-0,9). Crianças que residiam em meio não urbano tinham mais frequentemente níveis elevados de FeNO (OR: 1,7; IC95%: 1,1-2,6).

Conclusão: Níveis elevados de FeNO são um marcador inadequado de controlo da asma em crianças a cumprir medicação para esta doença. Vários outros factores, incluindo adesão terapêutica e utilização de medicação, estão associados a níveis elevados de FeNO.

Comentários: O desenvolvimento de ferramentas de avaliação clínica padronizadas é fundamental para a prática clínica diária, bem como em investigação clínica. A avaliação da utilidade da determinação seriada do FeNO como ferramenta de monitorização do controlo da asma, tanto em adultos como crianças, tem gerado resultados conflituosos. Este trabalho visava obter mais informações sobre este tema, embora coloque mais dúvidas que certezas. Os doentes foram seleccionados a partir de registos na farmácia, sendo o critério de inclusão a prescrição de, nos dois últimos anos, três ou mais fármacos para o tratamento da asma (código ATC R03 – “Medicamentos para Doenças Obstrutivas das Vias Aéreas”, nomeadamente antagonistas dos leucotrienos, xantinas, corticóides inalados, etc.) das quais uma, ou mais, nos últimos seis meses. Para além das limitações referidas pelos autores, contrariamente ao referido, é discutível a validade do ACQ na avaliação do controlo da asma nesta faixa etária. Os estudos iniciais de validação do ACQ foram efectuados apenas em crianças acima dos 6 anos de idade e, mesmo nesta faixa etária, são ainda polémicos. Por outro lado, não clarifica a relação entre o grau de adesão terapêutica, uso de antibioterapia e visitas médicas com a existência dum pior (ou melhor) controlo da doença, que possa explicar o surpreendente (ou não) valor elevado de FeNO.

João Gaspar Marques
Interno de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia,
Centro Hospitalar de Lisboa Central