

SYSTEMATIC REVIEW ON THE USE OF OMALIZUMAB FOR THE TREATMENT OF ASTHMATIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

Rodrigo GJ, Neffen H.

Pediatr Allergy Immunol 2015;26:551-556

Introdução: A literatura disponível relativa à terapêutica da asma com omalizumab em idade pediátrica é escassa. A presente revisão pretendeu avaliar a sua eficácia e segurança como terapêutica de associação neste grupo etário.

Métodos: Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, cujos critérios de inclusão foram: população-alvo constituída por crianças asmáticas dos 6-18 anos; grupo experimental sob terapêutica com omalizumab subcutâneo vs. grupo de controlo com placebo, ambos sob terapêutica de associação com corticosteroides inalados (CI) ou sistémicos (CS); podia ser efetuada concomitantemente outra terapêutica de controlo adicional. Os indicadores clínicos de eficácia primários considerados foram as agudizações de asma (definidas como: admissões ao serviço de urgência, internamentos, aumento da medicação de alívio ou uso de corticosteroides) e como indicadores secundários foram avaliados a diminuição da dose de corticosteroides, a função pulmonar, recurso a medicação de alívio, sintomas de asma, qualidade de vida e efeitos adversos.

Resultados: Foram selecionados três ensaios clínicos controlados aleatorizados (1381 participantes), cujos principais critérios de inclusão foram o diagnóstico de asma alérgica moderada-grave há pelo menos um ano e IgE total entre 30 e 1300 IU/l. O omalizumab foi administra-

do na dose 0,016 mg/kg/IU/ml a cada 2-4 semanas, em associação a corticoterapia sob dose fixa (fase estável) durante 16-48 semanas. Esta foi seguida, em dois dos estudos, por uma fase de redução de corticoterapia de 12-28 semanas adicionais. Durante a fase estável, o omalizumab diminuiu o número de doentes com pelo menos uma agudização grave de asma (26,7% vs. 40,6%; NNTB=7; IC95 % 5, 11), independentemente da duração do tratamento. Durante a fase de redução, o omalizumab diminuiu o número de doentes com pelo menos uma agudização de asma (RR=0,48; IC95 % 0,38, 0,61; NNTB=6; IC95 % 4, 8), assim como a média de agudizações de asma por doente (MD= -0,44, IC95 % -0,72, -0,17), quando comparado com placebo. A frequência de efeitos adversos graves com omalizumab e com placebo foi sobreponível (5.2 % e 5.6 %, respetivamente), não se verificando aumento do risco de reações de hipersensibilidade, nem de neoplasias malignas.

Conclusões: O omalizumab demonstrou ser eficaz e seguro como terapêutica de associação na asma alérgica moderada-grave não controlada em crianças a partir de idade escolar.

Comentário: A asma representa a doença crónica mais comum em idade pediátrica; no entanto, a maioria da investigação direcionada à sua terapêutica tem incidido na população adulta. Apesar de recomendado pela Agência Europeia do Medicamento na terapêutica da asma grave em crianças a partir dos seis anos de idade, não existiam, até à data, revisões sistemáticas destinadas a avaliar a segurança e eficácia do omalizumab exclusivamente em idade pediátrica. Com esta revisão conclui-se que a terapêutica com omalizumab está associada à redução do número de agudizações e dos sintomas de asma no referido grupo etário, com um adequado perfil de

segurança associado. No entanto, salienta-se o número reduzido de estudos incluídos e a duração limitada dos mesmos (inferior a um ano) como limitações inerentes à revisão. São, por conseguinte, necessários estudos futuros adicionais tendo como alvo o grupo etário pediátrico.

Joana Gomes Belo

Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central

IS IT POSSIBLE TO MAKE A DIAGNOSIS OF RAW, HEATED, AND BAKED EGG ALLERGY IN CHILDREN USING CUTOFFS? A SYSTEMATIC REVIEW

Calvani M, Dondi A, Verga MC, Arasi S, Cosimo G, et al.

Pediatr Allergy Immunol 2015;26:509-521

Introdução: O diagnóstico de alergia ao ovo mediada por IgE baseia-se numa história clínica compatível, testes cutâneos por picada (TCP) e determinação de IgE específicas (sIgE). No entanto, a prova de provocação oral (PPO) constitui o *gold-standard* para o diagnóstico definitivo. É aceite a ideia que maior diâmetro de pápula ou nível de sIgE aumenta o risco de positividade da PPO; contudo, o valor limiar capaz de determinar a probabilidade de tolerância ainda não foi universalmente estabelecido. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática a fim de identificar e avaliar o valor preditivo dos TCP e sIgE para a clara e principais alergénios do ovo, verificando os *cutoffs* sugeridos na literatura.

Métodos: Foi conduzida uma pesquisa alargada na MEDLINE e foram incluídos apenas os estudos (n=37) em que os autores procuraram *cutoffs* para TCP ou sIgE para o diagnóstico de alergia ao ovo, posteriormente agrupados de acordo com o grau de cozedura do ovo utilizado na PPO (aberta ou DBPCFC), a idade e o tipo de alergénio utilizado nos TCP (extrato comercial [EC], ovo cru ou cozido).

Resultados: Nas crianças com <2 anos a alergia ao ovo cru é provável quando o diâmetro da pápula do TCP com EC de clara ≥ 4 mm ou valor de sIgE $\geq 1,7$ kUA/L. Nas crianças ≥ 2 anos, a PPO poderá ser evitada quando TCP com o EC de clara ≥ 10 mm, *prick-prick* com clara ≥ 14 mm ou sIgE $\geq 7,3$ kUA/L. A alergia ao ovo mal cozinhado poderá ser diagnosticada se o diâmetro da pápula do TCP com EC de clara > 5 mm e > 11 mm em crianças com <2 e ≥ 2 anos, respetivamente.

Conclusões: Estudos novos e mais bem desenhados são necessários para determinar os restantes *cutoffs* para o ovo cozinhado a baixa ($\leq 100^\circ\text{C}$) ou alta ($> 100^\circ\text{C}$) temperaturas.

Comentário: Vários autores, *guidelines* e consensos internacionais sugerem *cutoffs* para o diagnóstico definitivo de alergia ao ovo sem a realização de PPO; além disso, cada vez mais, na nossa prática clínica, a PPO é utilizada não apenas para diagnóstico, mas também para demonstrar a aquisição de tolerância. É conhecida a termolabilidade de alguns dos alergénios do ovo, sabendo-se que este é mais facilmente tolerado após processamento térmico. Este estudo é pertinente, dado que avalia e realiza uma revisão ampla da literatura com o objetivo de estabelecer um valor limiar consensual de sIgE e diâmetro da pápula no TCP para o ovo, distinguindo grupos quanto ao grau de cozedura do alimento e idade. Os autores consideram existir grande variabilidade nos limiares propostos, sobretudo no que concerne a sIgE na alergia ao ovo cozinhado, salientando-se a dificuldade em diagnosticá-la sem realizar uma PPO; em relação aos *cutoffs* para o ovo cru, consideram existir necessidade de uma melhor validação. Apesar de ter sido considerados em alguns dos estudos revistos, *cutoffs* para ovomucoide não foram identificados, o que considero poderia ter utilidade na avaliação da persistência da alergia. Realça-se a necessidade de estudos para ultrapassar esta discrepância de valores relacionada com o grau de cozedura.

Elena Finelli

Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central