

SPAIC

SOCIEDADE PORTUGUESA DE
ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

REUNIÃO DA **PRIMAVERA** 2017

25 de Março de 2017
Grande Hotel de Luso



**Terapêuticas
Biológicas em
Imunoalergologia**

P R O G R A M A



REUNIÃO DA
PRIMAVERA
2017

Terapêuticas Biológicas em Imunoalergologia

25 de Março de 2017
Grande Hotel do Luso



PROGRAMA

09.15-9.30 *Sessão de Abertura*
Elisa Pedro, Luís Delgado, Emília Faria

09.30-11.00 **O que os biológicos nos trouxeram**
Moderadores: Filipe Inácio, Ana Todo-Bom,
Emília Faria

**Conceitos subjacentes à utilização
dos biológicos**

Luís Taborda Barata

**Mecanismos de acção e ganhos terapêuticos
em doenças imuno-mediadas**

Helena Canhão

Quando os biológicos não correm bem

Joana Caiado

11.00-11.30 INTERVALO

11.30-13.00 **Experiência clínica na Asma Grave**
Moderadores: Celso Pereira, José Luís Plácido,
João Fonseca

**A gestão do doente asmático no degrau 5
do GINA**

José Alberto Ferreira

Experiência clínica em Portugal

Ana Mendes

Novos biológicos

Frederico Regateiro

13.00-14.30 ALMOÇO

14.30-16.30 **Indicações em outras patologias
imunoalergológicas**

Moderadores: Célia Costa, Alice Coimbra,
Pedro Martins

Urticária Crónica Grave

Sofia Campina

Eczema Atópico Grave

Rita Aguiar

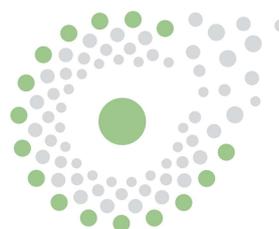
Pré Imunoterapia e Dessensibilização

Luís Amaral

Rinosinusite com Polipose

Ana Sofia Moreira

16.30-17.00 *Conclusões e Encerramento*
Elisa Pedro, Luís Delgado, Emília Faria



Comissão Científica:

Direção da SPAIC



Creditação

Ordem dos Médicos
Conselho Nacional para a
Avaliação da Formação



Secretariado SPAIC

Luísa Carvalho

Rua Manuel Rodrigues da Silva, 7 C • Escritório 1 • 1600-503 Lisboa

Tel: 217 152 426 • E-mail: geral@spaic.pt • Website: www.spaic.pt

Com o apoio:



Reunião da SPAIC Primavera 2017

Terapêuticas Biológicas em Imunoalergologia

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (1): 53-72

Elisa Pedro¹, Emília Faria², Luís Delgado³

¹ Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Presidente da SPAIC

² Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Vice Presidente da SPAIC

³ Professor Associado com Agregação da Faculdade Medicina da Universidade do Porto, Diretor do Serviço e Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto, Past-Presidente da SPAIC

No passado dia 26 março, no Grande Hotel do Luso, decorreu a *Reunião da SPAIC Primavera 2017*, organizada pela actual direção com o apoio dos Laboratórios Vitória. O tema desta reunião foi **“Terapêuticas Biológicas em Imunoalergologia”**, que decorreu ao longo do dia com 3 mesas redondas.

Na 1.ª mesa redonda **“O que os biológicos nos trouxeram”** foi iniciada pela palestra do Prof. Dr. Luís Taborda Barata com o tema **“Conceitos subjacentes à utilização dos biológicos”** que definiu o conceito de biofármacos que se utilizam em imunomodulação; da evolução da 1.ª geração (insulinas, GFs) até aos de 2.ª (MoAb- *Monoclonal Antibody*) e 3.ª geração (humanizados e quiméricos) depois fez referência a marcos históricos – 1973 engenharia genética usando plasmídeos (Heller); 1975 tecnologia de hibridomas (Kohler e Milstein); 1986 aprovado o 1.º MoAb – OkT3, Depois abordou bases imunológicas para seu uso clínico (citotoxicidade, fagocitose, modulação da atividade celular (nomeada/ T efeto-res), modulação da sinalização imunitária (citocinas ou seus recetores) e bloqueio de mediadores.

O segundo tema **“Mecanismos e ganhos terapêuticos nas doenças imuno-mediadas”** foi abordado pela Prof. Dr.ª Helena Canhão que fez referência ao início da sua utilização na década de 90, aprovação dos biofármacos posteriormente para doença inflamatória reumatológica. Destacou os três aspetos fundamentais na clínica como:

Ganhos: 1. Modificam a resposta biológica, 2. Maior controlo da inflamação e prevenção de incapacidade, 3. Facilitam a compreensão dos mecanismos patogénicos das doenças.

Eficácia: 1. Controlo da inflamação, 2. Melhoria da qualidade de vida (ações que podem ser muito rápidas clinicamente), 3. Sobretudo na paragem da destruição estrutural.

Falência dos tratamentos a) primária nalguns casos, b) secundária mais tardia, c) efeitos secundários; aqui é possível o *switch* dentro da mesma classe ou para outra classe de biofármacos.

Na discussão foi salientada a importância de utilização (e uniformização) de scores validados de atividade da

doença para avaliação quer da eficácia quer da falência ao tratamento.

A palestrante seguinte, Dr.^a Joana Caiado abordou o tema **“Quando os biológicos não correm bem”** que relembrou que muitas funções biológicas dos mecanismos imunopatogénicos ainda são desconhecidas, depois comentou as falências terapêuticas e sistematizou e desenvolveu os efeitos adversos, com utilização da classificação com letras gregas: α (alfa) – elevação sistémica de citocinas/ alguma relação/ dose; β (beta) – reação de hipersensibilidade imunológica (IgE mediada ou outra) – *ex glicosilação de alguns MoAbs e anafilaxia a alfa-gal*; γ (gama) – imunodeficiência ou desequilíbrio imunológico – *ex rituximab (hipogama)*; δ (delta) – reatividade cruzada – *anti-EGFR no carcinoma do colon e eczema acneiforme*; ϵ (épsilon) – efeitos adversos não imunológicos – *insuficiência cardíaca nos anti-TNF*.

Na 2.^a mesa redonda intitulada **“Experiência Clínica da Asma Grave”** foi abordado o tema **“A gestão do doente asmático no degrau 5”**, pelo Dr. José Ferreira, chamou à atenção ao número de mortes por asma, definição de asma grave e asma grave vs asma não controlada. Definiu os vários fenótipos e endótipos da asma grave, que permitem identificar alvos para melhorar o tratamento individualizado do doente asmático. Salientou que os biomarcadores para a asma que dispomos atualmente (metacolina, Feno, IgE total, eosinófilos séricos e no esputo induzido), ainda ficam muito aquém do ideal. Abordou o tratamento da asma no degrau 5 do GINA, onde antes de iniciar o tratamento é sempre necessário, confirmar o diagnóstico, a existência de comorbidades, a técnica inalatória e a adesão ao tratamento.

No degrau 5 estão recomendadas doses altas de corticosteróides inalados, mas as doses indicadas pelo GINA e pelas normas da ATS são diferentes, o que pode gerar confusão. Neste degrau estão recomendados para além dos corticóides inalados em altas doses associados aos broncodilatadores de longa ação, o tiotrópio, os corticosteróides orais e os anticorpos monoclonais.

A associação de medicamentos do grupo LAMA (*Long Acting Muscarinic Antagonist*) não trazem grandes benefícios neste grupo de doentes mas são fármacos a tentar.

No que diz respeito aos anticorpos monoclonais, com o omalizumab, anticorpo anti-IgE, aprovado para doentes acima dos 6 anos de idade, já existe alguma experiência e tem-se verificado uma redução do número de exacerbações, melhoria da qualidade de vida dos doentes, interrupção dos corticosteróides orais e diminuição do número de idas à urgência, verificando-se também que é um medicamento seguro. Falou da sua experiência com omalizumab no Hospital de Gaia, onde já é utilizado há cerca de 6 anos, na asma grave alérgica e não alérgica e também em onze doentes com asma grave e obesidade, com melhoria clínica significativa e escassos efeitos secundários.

Já com o mepolizumab, anticorpo anti-IL5, introduzido no mercado mais recentemente, há menos estudos mas também com diminuição significativa da frequência das exacerbações, melhoria do FEV1 e redução dos corticosteróides orais.

Terminou com uma breve referência à termoplastia brônquica que permite o aumento do calibre do brônquio, estando indicados 3 tratamentos com intervalos de 3 semanas, em doentes acima dos 18 anos de idade, mas com modestos efeitos clínicos e algumas contra-indicações.

Na palestra **“Experiência clínica em Portugal”**, a Dra. Ana Mendes comunicou que em Portugal o tratamento de doentes com asma grave com omalizumab começou em 2007, neste momento estão em tratamento 502 doentes, destes 21% são da zona norte, 20% da zona centro, 54% da zona sul, 4% da Madeira e 1% dos Açores.

Foi criada a Rede de Especialistas de Asma Grave (REAG) que reúne médicos Imunoalergologistas, Pneumologistas e Pediatras de hospitais de todo o País, com vários objetivos, entre eles promover a melhoria global dos cuidados prestados aos doentes com asma grave em Portugal, sensibilizar os médicos de Medicina Geral e Familiar para a referência dos doentes, promover a divulgação da asma grave junto da população geral e

estimular o desenvolvimento científico nesta área da medicina.

Com esta Rede conseguiu-se uniformizar a avaliação dos doentes com asma grave a fazer omalizumab, através de um protocolo conjunto; discussão de casos clínicos; elaboração de um folheto sobre asma grave dirigido à MGF e aos doentes que foi distribuído nas Unidades de Cuidados de Saúde Primários; ações de formação para MGF e a publicação dos primeiros resultados clínicos na Revista Portuguesa de Pneumologia em 2015.

Está em desenvolvimento a base de dados nacional de doentes com asma grave.

Deixou algumas questões em aberto: 1 – como e quando reduzir ou interromper o tratamento e se os benefícios clínicos se mantêm após a suspensão do medicamento; 2 – avaliação na população pediátrica; 3 – eficácia em doentes com níveis extremos de IgE total; 4 – marcadores preditivos da resposta ao tratamento.

Finalmente em relação ao mepolizumab, atualmente estão 8 doentes em tratamento em Portugal e ainda não há experiência clínica que permita tirar conclusões.

A última apresentação da mesa redonda esteve a cargo do Prof. Dr. Frederico Regateiro que focou que para uma medicina personalizada é necessário conhecer a fisiopatologia da asma, os diferentes fenótipos Th2 e não Th2 e dentro de cada fenótipo os endótipos. Relativamente aos medicamentos biológicos, referiu que têm surgido vários medicamentos com diferentes alvos terapêuticos mas muitos foram já cancelados em 2016, nomeadamente os fármacos anti-IL17 e anti-IL19 e mencionou que nos próximos 2 a 3 anos irão surgir novos biológicos anti-IL5, anti-IL13 e anti-IL14. Salientou os mecanismos de ação do mepolizumab, anti-IL5, e a importância dos eosinófilos na asma alérgica e não alérgica. Com uma experiência mundial em 8000 doentes e quatro ensaios clínicos – DREAM, MENSA, SIRIUS e COSMOS. Os resultados apontam para um maior benefício nos doentes com níveis séricos de eosinófilos mais elevados, onde se verifica uma maior redução das exacerbações. Apesar de não estar indicado no S. Churg-Strauss os

ensaios clínicos são promissores. Outros anticorpos anti-IL5, o reslizumab e benralizumab estão em desenvolvimento. No futuro os anticorpos anti-recetores da IL4 (dupilumab) e IL13 (tralokinumab), poderão ser utilizados no tratamento da dermatite atópica e da asma grave, no caso dos anti-IL13 a periostina e o DPP4 poderão ser biomarcadores importantes.

Na 3.ª mesa redonda “**Indicações em outras patologias imunoalérgicas**”, iniciou-se com Dr.ª Sofia Campina que apresentou os principais estudos em que o omalizumab se afirma como opção terapêutica válida em alguns doentes com “**Urticária Crónica Grave (UCG)**”. Referiu a importância do conhecimento dos mecanismos de ação do omalizumab na compreensão dos perfis de resposta a este fármaco. Definiu os conceitos de respondedores rápidos, tardios e não respondedores. Após a suspensão do tratamento o risco de recorrência é próximo dos 20%, em geral entre a 5 e 7 semanas, com resposta favorável à reintrodução desta terapêutica. Apresentou o artigo “Abordagem diagnóstica e terapêutica da urticária crónica espontânea: recomendações em Portugal” *Acta Med Port* 2016;29(11):763-81. Outras terapêuticas biológicas particularmente o anti IL1 (anaquina) poderão apresentar curto prazo resultados de benefícios na UCG.

A Dr.ª Rita Aguiar referiu que as terapêuticas biológicas parecem beneficiar doentes com “**Eczema atópico grave refratário à terapêutica**” na redução da corticoterapia sistémica, com melhoria no impacto social e na qualidade de vida. No entanto os estudos publicados não apresentam resultados homogêneos. Também o dupilumab, AntIL4Ra, anticorpo humanizado, em fase 2 de investigação, parece ser uma opção terapêutica promissora nestes doentes.

O Dr. Luís Amaral apresentou estudos sobre os anticorpos biológicos como terapêutica adjuvante “**Pré Imunoterapia e Dessensibilização**”. Os ensaios clínicos publicados estão limitados praticamente ao omalizumab e a um número restrito de casos. Afigura-se com

uma opção em casos de alergia alimentar grave na dessensibilização de APLV e amendoim, permitindo atingir a dose de manutenção com menores reações adversas. A evidência da eficácia pré imunoterapia na alergia a himenópteros e na dessensibilização fármacos baseia-se em casos clínicos pontuais, parecendo ser particularmente útil nos associados a mastocitose.

A Dr.^a Ana Sofia Moreira referiu que cerca de 35% dos casos de “**Rinosinusite com Polipose**” são refratários ao tratamento cirúrgico. Demonstrou que a reposta terapêutica dos biológicos está dependente do endótipo. Os doentes com rinosinusite com poliose refratária, particularmente se associada a asma e com perfil Th2 serão os principais candidatos a estas terapêuticas biológicas. Os estudos existentes são limitados a casos pontuais com omalizumab, apresentando -se o

dupilumab, pelo seu mecanismo de ação, uma terapêutica promissora.

Em conclusão nesta mesa redonda parece ser consensual que a terapêutica com biológicos é uma opção válida em casos excepcionais de patologias imunoalergológicas graves e refratárias ao tratamento. Antes de iniciar estas terapêuticas é importante ter presente os rigorosos critérios de inclusão e monitorização dos doentes. Neste momento há evidência da efetividade do omalizumab em diversas patologias alérgicas, mas é necessário uniformizar protocolos e aumentar as casuísticas, desconhecendo-se as consequências destas terapêuticas a longo prazo, particularmente preocupante na criança.

Seguem-se a baixo os resumos efetuados pelos dez palestrantes da reunião que veiculam o elevado conteúdo científico transmitido durante a reunião.

I.^a MESA REDONDA

O QUE OS BIOLÓGICOS NOS TROUXERAM

CONCEITOS SUBJACENTES À UTILIZAÇÃO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Luís Taborda Barata^{1,2,3}

¹ Professor Associado, NuESA – Núcleo de Estudos em Saúde e Ambiente, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

² CICS – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã

³ Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E., Covilhã, Portugal

Os medicamentos biológicos e biossimilares são desenvolvidos a partir de células vivas, com maior ou menor grau de modificação em relação às moléculas originais, através de metodologias biotecnológicas variadas. Diversos desafios tiveram de ser vencidos para que se pudessem obter biofármacos com elevada especificidade, baixa imunogenicidade e verificável eficácia terapêutica. Ao longo dos tempos, tem havido uma aplicação crescente deste tipo de medicamentos, que envolvem desde hormonas e fatores hematopoiéticos até anticorpos monoclonais, sendo estes últimos os mais amplamente utilizados particularmente em duas áreas: terapêutica oncológica e terapêutica anti-inflamatória de base auto-imunitária ou não. De facto, o espectro de utilização deste tipo de anticorpos tem vindo a alargar-se, não só devido ao aumento da sua tolerabilidade, por diminuição de imuno-

genicidade, mas também por causa de um incremento na sua semi-vida e optimização funcional. Actualmente, existe um leque alargado de anticorpos com eficácia terapêutica demonstrada, baseada na interferência em um ou mais mecanismos imunopatológicos. Para além disso, novos anticorpos monoclonais estão em estudo. Uma utilização criteriosa, baseada em normas claras, no âmbito de uma medicina personalizada do futuro, é imprescindível.

Referências

1. <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/ucml33077>. Página web da Food and Drug Administration. Consultada a 22 de Março de 2017.
2. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orienta%C3%A7%C3%B5es_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff. Página web do Infarmed. Consultada a 22 de Março de 2017.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125166.pdf. Documento da European Medicines Agency (Dezembro 2015). EMA procedural advice for users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products applications. Consultado a 22 de Março de 2017.
4. Sekhon BS. Biopharmaceuticals: an overview. *Thai J Pharm Sci.* 2010; 34: 1-19.
5. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market.
6. Walsh G. Second-generation biopharmaceuticals. *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 185-196.

7. Cohen S, Chang ACY, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 1973; 70: 3240-3244.
8. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 106-110.
9. Goldstein G, Norman DJ, Shield III CF, et al. OKT3 monoclonal antibody reversal of acute renal allograft rejection unresponsive to conventional immunosuppressive treatments. Prog Clin Biol Res 1986; 224: 239-249.
10. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495-497.
11. Li F, Vijayasankaran N, Shen AY, Kiss R, Amanullah A. Cell culture processes for monoclonal antibody production. mAbs 2010; 2: 466-477.
12. Rodgers KR, Chou RC. Therapeutic monoclonal antibodies and derivatives: historical perspectives and future directions. Biotechnol Adv 2016; 34: 1149-1158.
13. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. Nature 1990; 348: 552-554.
14. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2013.pdf>. Página web da World Health Organization. Consultada a 22 de Março de 2017.
15. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, et al. EAACI IG biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Allergy 2015; 70: 727-754.
16. Fernandes R. Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: caracterização do mercado, do consumo e da segurança. Dissertação de mestrado apresentada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. 2015. Disponível em <http://repositorio.ul.pt/handle/10451/25000>.
17. Revets H, de Baetselier P, Muyldermans S. Nanobodies as novel agents for cancer therapy. Exp Opin Biol Ther 2005; 5: 111-124.

MECANISMOS DE AÇÃO E GANHOS TERAPÊUTICOS EM DOENÇAS IMUNO-MEDIADAS

Helena Canhão

Assistente Hospitalar Graduada Sênior de Reumatologia
Professora Convida da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa /NOVA Medical School/ Responsável por EpiDoC Unit

As terapêuticas biológicas com aplicação nas doenças imunomediadas começaram a ser testadas no início da década de 90 e a sua comercialização teve início nos dois últimos anos da década de 90, início da década de 2000.

Estes fármacos representam um avanço terapêutico importante, quer em termos de produção, como em termos de atuação e de eficácia. O tratamento das doenças imunomediadas de que a artrite reumatoide é o paradigma, era efetuado com corticoterapia e imunossuppressores como o metotrexato que modulam por diferentes vias o sistema imune.

O conceito da terapêutica biológica baseia-se num melhor conhecimento das vias fisiopatológicas das doenças, na escolha de um mediador alvo fundamental na inflamação e no desenvolvimento

de anticorpos ou outros bloqueadores/antagonistas moleculares dirigidos contra esse alvo.

As terapêuticas baseiam-se por exemplo em anticorpos monoclonais, proteínas de fusão com macromoléculas que aumentam a semi-vida da substância ativa, antagonistas de recetores e antagonistas de moléculas de co-estimulação.

Estes fármacos podem atuar, bloqueando recetores, bloqueando mediadores solúveis ou causando citotoxicidade celular. Estas ações diminuem a quantidade disponível do mediador/citocina inflamatório. Há terapêuticas biológicas já aprovadas em inúmeras patologias, nomeadamente na artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, lupus eritematoso sistémico, psoríase, doença de Crohn, colite ulcerosa. São também muito utilizadas *off-label* tal como na uveíte e nalguns tipos de vasculite. Nas doenças reumáticas inflamatórias crónicas, a eficácia destes fármacos é notável, nomeadamente no controlo da inflamação, melhoria da qualidade de vida e sobretudo na paragem da destruição estrutural.

Habitualmente a resposta do doente é rápida, com redução da inflamação e melhoria da mobilidade. A paragem da progressão radiológica e do dano estrutural têm constituído um dos efeitos mais notáveis na aplicação destes fármacos na área da reumatologia. Porém há falência primária nalguns casos e noutras a falência secundária, com perda de eficácia do fármaco.

No entanto, há regras de boa prática médica e recomendações de sociedades científicas, nomeadamente em Portugal, com critérios para início, monitorização e manutenção destes fármacos. Nas doenças reumáticas inflamatórias são efetuados em cerca de 10% dos doentes (nos hospitais terciários pode atingir 20% a 30% dos doentes, mas na comunidade serão cerca de 10% dos doentes).

Recentemente com a introdução de biossimilares no mercado, a descida dos preços e o aparecimento de novas classes terapêuticas, tem aumentado o debate sobre aumentar ou não o número de doentes sob terapêutica, nomeadamente com a introdução da terapêutica biológica numa fase mais precoce da doença.

Existem também dúvidas em relação à dose e intervalo do fármaco a longo prazo quando o doente está em remissão.

A diversidade das classes terapêuticas tem vindo a aumentar, mas não há dados que suportem a combinação em simultâneo de diferentes fármacos.

A área das terapêuticas biológicas ainda é relativamente recente e tem vindo sempre a renovar-se e inovar. Há muitas questões que permanecem em aberto, mas estas terapêuticas vieram para ficar.

Referências

1. <http://www.spreumatologia.pt/guidelines>
2. Mourão AF, Fonseca JF, Canhão H et al. Guia prático de utilização de terapêuticas biotecnológicas na artrite reumatoide. Acta Reumatol Port. 2011; 36:389-95.
3. Duarte R, Campainha S, Cotter J, Rosa B, Varela P, Correia A, Canhão H, Fonseca JE. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. Acta Reumatol Port 2012; 37: 253-9.
4. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccina-

- tion in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-22.
5. Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Gonçalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM et al. Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta Reumatol Port* 2016; 41:112-30.
 6. Club Rheumatism et Inflammation, Société Française de Rhumatologie, Anti-TNF therapy and safety monitoring, Clinical tool guide, 2011.
 7. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, Tomšič M, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2015;15.
 8. Walker UA, Jaeger VK, Chatzidionysiou K, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K et al. Rituximab done: what's next in rheumatoid arthritis? A European observational longitudinal study assessing the effectiveness of biologics after rituximab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;27.
 9. Kearsley-Fleet L, Závada J, Hetland ML, Nordström DC, Aaltonen KJ, Listing J, et al. The EULAR Study Group for Registers and Observational Drug Studies: comparability of the patient case mix in the European biologic disease modifying anti-rheumatic drug registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 1074-9
 10. Canhão H, Faustino A, Martins F, Fonseca JE. Reuma.pt – the rheumatic diseases Portuguese register. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 45-56.
 11. Santos MJ, Canhão H, Faustino A, Fonseca JE. Reuma.pt – case study. *Acta Med Port*. 2016;29:83-4. doi: 10.20344/amp.7243.
 12. Santos MJ, Conde M, Mourão AF, Ramos FO, Cabral M, Brito I, et al. 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2016;41:194-212.
 13. Fonseca JE, Gonçalves J, Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Canhão H, et al. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars. *Acta Reumatol Port*. 2014;39:60-71.

QUANDO OS BIOLÓGICOS NÃO CORREM BEM

Joana Caiado

Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Os agentes biológicos são terapêuticas cuja substância ativa é produzida ou extraída de uma fonte biológica e funcionam como imunomoduladores usados em diferentes doenças, nomeadamente doenças inflamatórias e neoplásicas. São estruturalmente semelhantes a proteínas autólogas, administrados por via parentérica, não sendo metabolizados mas sim processados como outros agentes proteicos. Atualmente são considerados 3 tipos de agentes biológicos: **citocinas**, **anticorpos monoclonais** e **proteínas de fusão**. As citocinas incluem interferões, interleucinas e fatores de estimulação de colónias. Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas

IgG derivadas de ratinho, classificados de acordo com o grau de humanização, tendo a fração murínica vindo a diminuir para reduzir a imunogenicidade: quiméricos (25% fração murínica –*ximab*), humanizados (2-5% fração murínica –*zumab*) e totalmente humanos –*mumab*. As proteínas de fusão resultam da fusão entre IgG1 e recetores ou ligandos celulares e têm como objetivo aumentar a solubilidade e semi-vida do agente (-*cept*).

Na era atual de uma “medicina de precisão”, o aparecimento destes agentes revolucionou a abordagem terapêutica em várias áreas da medicina, na medida em que a sua ação mais direta e dirigida permite dispensar terapêuticas mais sistémicas e agressivas como os imunossuppressores (como acontece em reumatologia, gastroenterologia e imunoalergologia) e citotóxicos na oncologia. Não são no entanto isentos de falência terapêutica e efeitos adversos muito variados, uns imprevisíveis e outros mais expectáveis geralmente associados à sua imunogenicidade.

Há de facto diferentes razões para os biológicos não correrem bem. Dada a interação direta com o sistema imunitário, muitos dos efeitos adversos dos agentes biológicos estão relacionados com o seu mecanismo de ação. Assim, surgiu a necessidade de uma subclassificação alternativa e que focasse as particularidades destes agentes. Para denominar os subgrupos foram adotadas letras gregas (α , β , δ , γ e ϵ) para distinguir da atual classificação das reações a fármacos em geral (A a E).

I. Tipo α → Aumento dos níveis séricos de citocinas

Quando as citocinas são administradas com intuito terapêutico atingem doses sistémicas elevadas, podendo dar origem a sintomas *flu-like* (febre, mialgias, cefaleias) como acontece com o IFN- α no tratamento da hepatite. Tempestades citocínicas ocorrem frequentemente nas primeiras infusões de múltiplos anticorpos monoclonais, que podem ser muito exuberantes com o rituximab (anticorpo anti-CD20) quando usado nas doenças linfoproliferativas (> 50% das primeiras infusões). A ligação deste anticorpo monoclonal a uma grande massa de linfócitos e consequente lise tumoral com libertação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-6, dá origem a um quadro sistémico exuberante e por vezes fatal, caracterizado por febre, calafrios e hipotensão. E este tipo de reação têm tendência a atenuar nas infusões subsequentes, facto que suporta o diagnóstico diferencial com reações de hipersensibilidade, cuja apresentação pode ser muito idêntica.

2. Tipo β → reações de hipersensibilidade (RHS), IgE, IgG ou células T

Tal como em relação a outros fármacos, as RHS a agentes biológicos seguem a classificação de Gell e Coombs. Os agentes biológicos que mais frequentemente dão RHS são os anticorpos monoclonais, sendo o grau de humanização o principal fator que determina o risco de reação: quanto mais humanizado menor o risco de desenvolver uma RHS.

Dentro das reações imediatas (tipo I, IgE-mediadas) estas podem ser locais (administração subcutânea) ou sistémicas, sendo a maioria delas ligeiras a moderadas. A apresentação clínica pode variar entre urticária, angioedema, conjuntivite, dispneia/brôncoespasmo, sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), ou anafilaxia (quando há 2 ou mais sistemas afetados) que pode envolver hipo-

tensão (choque anafilático). Um exemplo de reação IgE-mediada a um anticorpo monoclonal é a hipersensibilidade ao cetuximab (anti-recetor do fator de crescimento epidérmico- EGFR) usado no tratamento de vários carcinomas. Em alguns doentes com reações anafiláticas ao cetuximab na primeira infusão, foi identificada uma história prévia de urticária, angioedema e/ou anafilaxia tardia, 3 a 5 horas após ingestão da carne vermelha. Estes doentes tinham IgE específicas positivas para a carne, mais especificamente para o alergénio galactose- α -1,3-galactose (alfa-gal), o qual está presente na glicosilação do cetuximab, resultando assim numa reatividade cruzada. No entanto, este padrão tem sido essencialmente descrito em alguns países do sudeste do Estado Unidos, África, Austrália e do Norte da Europa, habitualmente precedido por mordeduras de carraças e outros artrópodes em zonas rurais muito delimitadas, não sendo uniforme a nível mundial.

As RHS não-imediatas (tipos II, III e IV) podem ter apresentações mais variáveis como *rash* maculopapular, eritema fixo, vasculite, doença do soro, doenças bolhosas como a Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP), exantemas flexurais e intertriginosos simétricos relacionados com fármacos (SDRIFE) ou Síndrome de Hipersensibilidade induzido por fármacos (HSS/DRESS/DIHS). O desenvolvimento de IgG contra os agentes biológicos é relativamente frequente com os anti-TNF α quiméricos, em particular o infliximab, embora também possam ocorrer em menor percentagem com outros anti-TNF α . De facto, há relatos de desenvolvimento de anticorpos anti-infliximab em até 68% dos doentes tratados, o que leva à inactivação do agente biológico e consequente falência terapêutica. A presença destes anticorpos está também associada a um maior risco de reações infusionais.

3. Tipo γ \rightarrow imunodeficiência ou desequilíbrio do sistema imunitário
Uma vez que os agentes biológicos interagem diretamente com o sistema imunitário, é expectável que dependendo do tipo de agente utilizado ocorram alterações do equilíbrio imunológico, no sentido da imunodeficiência ou da autoimunidade/autoinflamação. O rituximab por exemplo, por induzir depleção de linfócitos B leva frequentemente a uma hipogamaglobulinémia que pode limitar a sua utilização. Já os anti-TNF- α aumentam a susceptibilidade a infeções oportunistas por agentes intracelulares, como é o caso da tuberculose e listeriose, um dos principais fatores limitantes à sua utilização. As citocinas têm também funções reguladoras, como se documenta com os efeitos antagonistas entre as citocinas com perfil Th1 (TNF- α , IFN-gama) e Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). Inexplicavelmente, o mesmo agente biológico (como o anti-TNF- α) induz alterações em diferentes braços do sistema imunitário com desequilíbrios nos mecanismos de tolerância, podendo assim dar origem a quadros do tipo alérgico (dermatites eczematosas) ou auto-imunidade, como a formação de anticorpos anti-nucleares (ANA) ou doenças desmielinizantes.

4. Tipo δ \rightarrow reatividade cruzada

Este tipo de reação ocorre mais frequentemente com anticorpos monoclonais utilizados em Oncologia e resulta da expressão do mesmo antigénio em diferentes células. Um exemplo típico ocorre com o cetuximab – este anticorpo liga-se ao recetor do fator de

crescimento epidérmico que é hiper-expresso nas células tumorais de vários carcinomas, mas liga-se concomitantemente a recetores de células da epiderme normal, dando muito frequentemente origem a um *rash* acneiforme, por vezes exuberante, quadro que é positivamente correlacionado com a eficácia terapêutica.

5. Tipo ϵ \rightarrow efeitos adversos não imunológicos.

Este subgrupo engloba reações que derivam da ativação de moléculas alvo que têm outras funções fisiológicas não imunológicas, distintas daquelas a que se destina o agente biológico. É um exemplo o aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos (depressão, paralisia facial, distonias ou perda auditiva) no decurso de terapêutica com IFN- α .

No sentido de diminuir ao máximo o risco de ocorrência de efeitos adversos dever-se-á adotar uma estratégia preventiva. Antes de iniciar terapêutica biológica os doentes deverão ser minuciosamente avaliados, com exclusão de patologia infecciosa no geral; no caso específico dos anticorpos anti-TNF α dever-se-á excluir o diagnóstico de tuberculose latente, e no caso do rituximab não esquecer o doseamento das imunoglobulinas. Atualmente, dada a elevada incidência de reações nas primeiras infusões, a maioria dos agentes prevê já protocolos de pré-medicação múltipla (anti-histamínicos, corticosteróides sistémicos, e/ou paracetamol) com o intuito de diminuir a incidência de reações, eficazmente na maioria dos casos, com exceção do rituximab, que apesar da pré-medicação a incidência de tempestades citocínicas é ainda elevada.

Após a ocorrência de um efeito adverso, a abordagem inicial passa por avaliar a gravidade da reação e perceber qual o mecanismo de ação subjacente de acordo com a classificação descrita. No sentido de identificar um mecanismo imunológico, os doentes deverão efetuar testes cutâneos usando as concentrações não irritativas descritas na literatura, e quando disponível, dosear a triptase sérica logo após a reação, cujo aumento também nos aponta para uma RHS.

No entanto, para uma abordagem clínica diagnóstica e terapêutica é mais prático classificar os efeitos adversos em reações agudas infusionais e reações não imediatas. As primeiras englobam essencialmente as reações de tipo α e hipersensibilidade tipo I (IgE mediada). Em termos de mecanismo é muitas vezes difícil classificar as reações infusionais em imunológicas ou não imunológicas, mas o facto de ocorrerem nas primeiras infusões, remitem com pré-medicação e/ou diminuição da velocidade de infusão e os testes cutâneos serem negativos é a favor de se tratar de reações não IgE-mediadas. Quando ocorre uma reação infusional é importante avaliar a estabilidade do doente e tratar a reação de acordo o protocolo em uso no serviço. Mesmo após a reação, muitas vezes as infusões podem ser retomadas com velocidade inferior com tolerância do doente, uma vez que as células se encontram em período refratário. Após estabilização do doente, será importante tomar uma decisão em relação à manutenção dos tratamentos subsequentes. De acordo com o mecanismo e gravidade da reação, várias medidas podem ser tomadas. Nas reações infusionais ligeiras a moderadas, na ausência de demonstração de um mecanismo imunológico poder-se-á tentar uma reexposição/provocação em ambiente controlado, com velocidade de infusão mais lenta, e se necessário com ajuste do protocolo de pré-medicação (anti-

-histamínicos, corticosteróides sistémicos, montelucaste, paracetamol ou aspirina). Nas reações mais graves e sempre que se identifica um mecanismo imunológico subjacente, é crucial decidir se é possível substituir o agente biológico. No caso específico do infliximab (reação infusional ou presença de anticorpos anti-infliximab), a vasta oferta atual de agentes biológicos alternativos com eficácia semelhante permite a substituição por outros biológicos que apresentem menor risco de reação; são exemplos anticorpos com o mesmo alvo terapêutico mas mais humanizados (adalimumab), anticorpos com outros alvos terapêuticos (tocilizumab, anticorpo monoclonal anti-recetor da IL-6) ou proteínas de fusão (etanercept, que resulta da fusão do ligando extracelular do recetor-2 do TNF- α ao domínio Fc da IgG1 humana.). Já na patologia oncológica, as alternativas terapêuticas podem não ser tão eficazes, pelo que a decisão passa por suspender o agente biológico ou prosseguir com o mesmo agente sob protocolo de dessensibilização. A dessensibilização tem como objectivo a indução de um estado de tolerância que é transitória e baseia-se na administração de doses sub-óptimas crescentes do fármaco em intervalos fixos, sendo a primeira toma pelo menos 1:10000 da dose-alvo, até que esta seja atingida. A dessensibilização permite assim que doentes com história prévia de RHS possam, com maior segurança, retomar o biológico inicialmente prescrito.

Dentro das reações não imediatas, a mais frequente é a doença do soro, que ocorre tipicamente 5 a 7 dias após a infusão e se pensa ser causada por formação de anticorpos anti-biológico e posterior deposição dos imunocomplexos nos pequenos vasos. Clinicamente pode apresentar-se com febre, artralguas, erupção cutânea, púrpura e/ou hiperémia conjuntival. As reações de tipo II e III de Gell e Coombs levam invariavelmente à suspensão da terapêutica.

Por último, uma palavra em particular para os efeitos adversos com os fármacos atualmente em uso em imunoalergologia.

Omalizumab (anticorpo monoclonal anti-IgE)

Apesar de as reações no local de administração serem relativamente frequentes (relatos de incidências até 45%), a anafilaxia com omalizumab é rara, estimando-se que ocorra em 0,09-0,2% dos doentes. Cerca de 44% destas ocorreram mais de uma hora após as 3 primeiras administrações, pelo que a recomendação atual é um período de vigilância de 2 horas após as primeiras 3 administrações, e 30 minutos após as subsequentes. Testes cutâneos podem ser efetuados quando se suspeita de uma reação imediata IgE-mediada (concentração não irritativa descrita: 1,25 μ g/ml em soro fisiológico). Reações imediatas não imunológicas têm também sido descritas, colocando-se a hipótese do conservante polisorbato ser o agente causal. A dessensibilização foi tentada em algumas ocasiões, tendo sido descrita recorrência da reação inicial em dois protocolos, havendo no entanto um relato de dessensibilização bem-sucedida em 3 doentes (dose inicial 0,0625 mg, com duplicação de doses até dose cumulativa entre 113 e 190 mg).

Mepolizumab (anticorpo monoclonal anti-IL-5)

Este anticorpo monoclonal tem sido muito bem tolerado nos diferentes ensaios clínicos, não havendo relatos de casos de anafilaxia ou morte. Os efeitos adversos mais frequentemente reportados foram cefaleias e nasofaringites. Foram descritas RHS em cerca de 1% dos casos na dose máxima (750 mg). Reações infusionais não

imunológicas foram identificadas em 15-22% dos casos, dependo da dose administrada, sendo que 9% dos doentes referiram reações locais quando este anticorpo foi administrado por via subcutânea.

Referências

1. Khan DA. Hypersensitivity and immunologic reactions to biologics: opportunities for the allergist. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:115-20
2. Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, Pichler WJ. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med Clin North Am* 2010;94:791-804
3. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;S2213-2198(16) 30619-5
4. Galvão VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:175-85
5. Matucci A, Cammelli D, Cantini F e tal. Influence of anti-TNF immunogenicity on safety in rheumatic disease: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(Suppl):3-10
6. Fiorino G, Bonovas S, Cicerone C, e tal. The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;10:1-7
7. Leung E, AlEfraji K, FitzGerald JM. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:397-404
8. Mezzano V, Giavina-Bianchi P, Picard M, Caiado J, Castells M. Drug desensitization in the management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies and chemotherapy. *BioDrugs* 2014;28:133-44

2.ª MESA REDONDA

EXPERIÊNCIA CLÍNICA NA ASMA GRAVE

A GESTÃO DO DOENTE ASMÁTICO NO DEGRAU 5 DO GINA

José Alberto Ferreira

Assistente Graduado de Imunoalergologia

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

A asma afeta entre 1 a 18% da população mundial. A sua prevalência tem aumentado ao longo das últimas décadas, estimando-se que cerca de 300 milhões de pessoas sofram da doença e que mais 100 milhões serão afetadas até 2025.

Estimativas de 2010 apontam para que, nesse ano, a asma tenha provocado mais de 345.000 mortes no mundo.

Segundo as *guidelines* do GINA, asma grave, é aquela que necessita tratamento nos degraus 4 ou 5, isto é, com altas doses de ICS/LABA (corticoide inalado / agonista B2 de longa ação) para o seu controlo ou que apesar deste patamar de medicação continua sem controlo. Apesar da maioria dos doentes conseguir atingir um bom controlo dos sintomas e mínimas exacerbações com a medicação, alguns não o conseguirão atingir mesmo com terapêutica máxima. Tal facto pode justificar-se por se tratar de uma asma grave refratária

ou, na maioria dos casos, ocorre devido a existência de comorbidades, exposição ambiental ou fatores psicossociais.

É assim importante distinguir entre asma grave e asma não controlada, sendo esta última a mais frequente.

A *Task Force Report ERS/ATS Guidelines on Severe Asthma*, publicada em 2014, definiu os critérios de asma grave como: asma que requer tratamento nos degraus 4-5 do GINA (altas doses de ICS e LABA ou anti-leucotrieno / teofilina) no ano anterior; ou corticoide sistémico por $\geq 50\%$ do ano anterior para permitir o controlo da asma; ou asma não controlada apesar desta medicação.

Asma não controlada define-se por pelo menos 1 das seguintes:

- 1) inadequado controlo sintomático: ACQ habitual $> 1,5$; ACT < 20
- 2) exacerbações frequentes: dois ou mais ciclos de corticoides sistémicos (> 3 dias cada) no ano anterior.
- 3) exacerbações graves: pelo menos um internamento ou necessidade de ventilação mecânica no ano anterior.
- 4) limitação do fluxo aéreo: FEV1 $< 80\%$ pós-BD (com FEV1/FVC diminuído).

Doentes com asma controlada mas que agravam após redução das doses elevadas de ICS ou do CTC sistémico (ou agentes biológicos), também deverão ser considerados como tendo asma grave. Asmáticos com estas características estão em maior risco de agudização, perda de função pulmonar e de sofrerem efeitos laterais da medicação. Variando consoante as definições e devido à heterogeneidade da doença, estima-se que a prevalência de asma grave em adultos ou crianças, ronde os 5-10% da população asmática.

Asma de difícil controlo e grave são frequentemente associadas a condições coexistentes. A não adesão ao tratamento (32-56%) e a má técnica inalatória (80%) são muito comuns.

A exposição ocupacional é uma das principais causas de asma com início na idade adulta (5-15%), sendo, muitas vezes, uma situação grave. A obesidade, o fumo do tabaco e a poluição são, também, importantes fatores de risco para asma grave, quer da criança como do adulto, sendo ainda associados à insensibilidade aos corticoides. As exacerbações recorrentes na asma grave ocorrem de forma mais frequente em pacientes com doenças concomitantes como a rinosinusite grave / polipose, a intolerância à aspirina, o RGE, a ansiedade / depressão, as infeções respiratórias recorrentes, o SAOS e a sensibilização a fungos como o *Aspergillus*.

Com o tratamento da asma pretende-se atingir o controlo dos sintomas, sem limitação das atividades diárias, mas também minimizar no futuro o desenvolvimento de exacerbações, a limitação do fluxo das vias aéreas e os efeitos laterais da medicação.

Fenótipos e clusters de asma grave

É cada vez mais evidente que asma grave não é uma única doença, como evidenciado pela variedade de apresentações clínicas, características fisiológicas e respostas ao tratamento.

Um fenótipo integra características clínicas e biológicas, variando do molecular, celular, morfológico e funcional, com o objetivo de identificar alvos para melhorar o tratamento do indivíduo, nomeadamente, através das inovadoras terapias biológicas.

A primeira tentativa de categorizar ou estabelecer fenótipos na asma foi de Sir Francis Rackemann, quando em 1940 a classificou em “extrín-

seca” (com início nos primeiros anos de vida e reativa a antígenos do ambiente, isto é, alérgica) ou “intrínseca” (surgia por volta dos 30 anos, sendo desencadeada por fatores não identificados, ié, não alérgica).

Estudos como *Severe Asthma Registry Program (SARP)* identificaram diversos subgrupos de asmáticos com características semelhantes tendo por base padrões clínicos (idade de início, gravidade / controlo, atopia, obesidade, FEV1, resposta ao broncodilatador...) e presença de células inflamatórias no esputo induzido.

Mais recentemente começou a falar-se dos endótipos da asma combinando características clínicas com os prováveis mecanismos da doença (biomarcadores, características genéticas, histopatologia, resposta à medicação...)

Em geral, a estabilidade dos fenótipos será necessária para provar a sua utilidade clínica e a sua derradeira utilidade será determinada pelas suas consequências terapêuticas.

Kupczyk *et col.* realizaram um estudo (BIOAIR) com 169 asmáticos, dos quais 93 com asma grave, agrupando-os por características clínicas (FEV1, reversibilidade, idade de início...) e por marcadores biológicos (eosinófilos e neutrófilos no esputo induzido). Um ano depois, repetiram o estudo e verificaram que a alocação nos respetivos clusters foi alterada em 30 a 48,6% dos fenótipos de asma grave. O pior valor dizia respeito aos marcadores biológicos.

Os autores concluíram que os fenótipos inflamatórios determinados pela celularidade no esputo induzido eram menos estáveis do que aqueles definidos por variáveis fisiológicas. Esta é mais uma confirmação de que a asma é uma doença inflamatória variável e, portanto, a fenotipagem para compreender os mecanismos da doença deve ser a longo prazo, basear-se em medidas repetidas e, idealmente, integrar os vários resultados dissonantes.

Esta condição deverá ser tida em consideração aquando da seleção dos doentes para os tratamentos biológicos.

A recente atualização do GINA reconhece a existência de alguns padrões clínicos particulares de asma com características patofisiológicas específicas e diferentes respostas a tratamentos (fenótipos), sendo os mais comuns:

- Asma alérgica: é o fenótipo mais reconhecido. Geralmente tem início na infância e associa-se a história pessoal e/ou familiar de atopia como rinite ou eczema e com a presença de inflamação eosinofílica nas vias aéreas. Estes doentes costumam responder ao tratamento com ICS.
- Asma não alérgica: alguns adultos têm asma não associada à atopia. O perfil celular da via aérea pode ser eosinofílico ou neutrofilico, e a resposta aos ICS é menos visível.
- Asma de início tardio: mais frequente em mulheres e de etiologia não alérgica. Geralmente necessitam de doses mais elevadas de ICS, podendo até ser refratários.
- Asma com limitação fixa do fluxo aéreo: alguns doentes com asma de longa data desenvolvem limitação fixa do fluxo aéreo devido à remodelação da parede das vias respiratórias.
- Asma com obesidade: alguns doentes obesos com asma têm sintomas proeminentes com escassa inflamação eosinofílica das vias respiratórias.

Com a evolução da fenotipagem da asma grave durante a última década e o potencial dos diversos tipos de biomarcadores, espera-

-se que no futuro permitam um diagnóstico e um tratamento mais orientado. No entanto, segundo estas *guidelines*, ainda não foram demonstradas relações claras entre as características patológicas dos grupos e a resposta clínica ao tratamento e serão necessários mais estudos para determinar a utilidade da classificação fenotípica.

Tratamento da asma grave

O asmático classificado como grau 5 do GINA deverá sempre ser referenciado para um centro especializado com experiência no estudo e tratamento da asma grave (Evidência D).

O tratamento da asma grave, depois de confirmado o diagnóstico, a adesão à terapêutica e a técnica inalatória deve sempre ter por base o ICS em altas doses (>1000 µg de beclometasona ou equivalente) associado ao LABA.

A maior parte dos benefícios clínicos do ICS é observada com doses baixas. Muitas vezes, a escalada de doses, além de não trazer benefício adicional, associa-se com o maior risco de efeitos laterais. Outras opções de tratamento nesta fase incluem a adição de:

- Tiotrópio (LAMA), em doentes com idade ≥ 12 anos melhora a função pulmonar e diminui o risco de novas exacerbações (Evidência B)
- Anti-IgE (omalizumab), em doentes com idade ≥ 6 anos e asma alérgica não controlada (Evidência A).
- Anti-IL-5 (mepolizumab ou reslizumab), em doentes com idade ≥ 12 anos e asma grave eosinofílica (Evidência B).
- Termoplastia brônquica, alguns autores recomendam-na em doentes adultos, bem selecionados, quando o tratamento "convencional" não é bem-sucedido (Evidência B). Os efeitos a longo prazo ainda são pouco conhecidos.
- Corticoide oral em baixa dose (≤7,5 mg / dia de prednisolona ou equivalente), pode ser considerado apenas em adultos com asma grave não controlada e com exacerbações frequentes apesar de uma boa adesão e técnica inalatória (Evidência D). Associa-se a importantes efeitos laterais (Evidência B).

Outras medidas terapêuticas, incluem, a evicção de fatores desencadeantes como a exposição a alérgenos, fumo do tabaco, irritantes ambientais ou relacionados com o trabalho, bem como a promoção de um estilo de vida saudável com atividade física regular e redução do peso são medidas essenciais.

As comorbidades, frequentes em doentes com asma, são outra razão para o inadequado controlo da doença. Um estudo Holandês mostrou que entre os fatores associados com exacerbações da asma, se incluem: rinite / rinosinusite (OR: 3,7), DRGE (OR: 4,9), infeções respiratórias recorrentes (OR: 6,9), apneia do sono (OR: 3,4) e disfunção psicológica (OR: 10,8).

Dificuldades no controlo da asma

Na prática clínica, o que se observa é que apesar das *guidelines* do GINA estarem amplamente difundidas e dos diversos fármacos existentes, o controlo da asma, em termos gerais, fica muito aquém do desejado. Nos últimos 15 anos, diversos estudos europeus têm demonstrado pouco sucesso na evolução dos níveis de controlo da doença, associado ao risco de exacerbações, redução da qualidade de vida, aumento da utilização de cuidados de saúde e redução produtividade laboral.

Segundo dados do Inquérito Nacional de Controlo da Asma (INCA, 2010), 57% dos doentes tinham a sua asma controlada e 41% atingiram a totalidade dos objetivos do GINA. No entanto, ficou patente que 94% dos asmáticos tinham uma perceção deficiente do estado de controlo da sua asma e 88% dos não controlados consideravam a sua asma como controlada. Tabagismo, maior IMC e menor escolaridade foram fatores de risco para pior controlo.

O estudo REALISE (2012), efetuado a 8000 doentes de 11 países europeus mostrou que, de acordo com os critérios do GINA, apenas 20,1% tinham asma controlada, 34,8% parcialmente controlada e 45,1% não controlada. Mais de 50% tinham acordado à noite ou tiveram sintomas com as atividades diárias na semana anterior ao inquérito; e nos 12 meses anteriores 44% necessitaram de corticoides orais, 24% recorreram ao SU e 11,7% foram hospitalizados.

Conclusão

O tratamento da asma grave continua a depender fortemente da utilização máxima ideal de corticoides e broncodilatadores inalados. O aparecimento do primeiro tratamento biológico específico aprovado para asma, um anticorpo monoclonal anti-IgE, levou a um renovado otimismo de melhoria nos resultados em alguns doentes com asma alérgica grave. No último ano, gerou-se nova expectativa com a introdução de outro agente biológico (anti-IL-5). Nos próximos anos, deverão surgir novas armas capazes de bloquear outros marcadores como a IL-5α (benralizumab), IL-4α (dupilumab), CRTh2 (fevipiprant), entre outros, que poderão ser muito úteis se puderem ser identificados e selecionados os fenótipos específicos de resposta para estes tratamentos inovadores. A procura de novos mecanismos, características e biomarcadores em asma grave continuará sob intenso estudo. Espera-se que a compreensão da imunopatobiologia da asma grave, dos agentes biológicos e dos fenótipos inflamatórios e moleculares emergentes, conduza a abordagens mais seguras e eficazes para a terapia da asma grave.

Referências

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017 Update) www.ginasthma.org
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-23.
3. Haldar P, Pavord I, Shaw D. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-24.
4. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1043-50.
5. Kupczyk M, Brinke A, Sterk PJ, et al. on behalf of the BIOAIR investigators. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 212-21
6. Kupczyk M, Dahl B, Sterk PJ, et al. on behalf of the BIOAIR investigators. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy* 2014; 69: 1198-204
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73
8. Fajt ML, Wenzel, SE. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9: 3-14.

8. Froidure A, Mouthuy J, Durham S, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J* 2016; 47: 304-19.
10. Canonica GW, Senna G, Mitchell PD, O'Byrne PM, Passalacqua G, Varricchi G. Therapeutic interventions in severe asthma. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 40.
11. Sá-Sousa, Morais-Almeida M, Azevedo LF, et al. Prevalence of asthma in Portugal – The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012; 2:15.
12. Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-18.
13. Price D, Fletcher M, Van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Prim Care Resp Medicine* 2014; 24.

EXPERIENCIA CLÍNICA EM PORTUGAL

Ana Mendes

Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Um medicamento biológico é definido como um fármaco cuja substância ativa é de origem biológica, ou seja, é extraída através de uma fonte biológica. São considerados medicamentos biológicos todos os derivados do sangue e plasma humanos e os medicamentos imunológicos desenvolvidos por meio de processos biotecnológicos, nomeadamente fármacos compostos por proteínas como, por exemplo, as hormonas (insulina, eritropoietina); anticorpos monoclonais; hemoderivados; medicamentos imunológicos (como soros, vacinas e alergénios); produtos de tecnologia avançada (como genes e produtos de terapia celular); citocinas (interferões e interleucinas); fatores de crescimento hematopoietico; e fatores de coagulação sanguínea recombinante.

No entanto, o termo “terapêutica biológica”, está, habitualmente, associado ao uso de anticorpos monoclonais. Os anticorpos estão desenhados para inativar mecanismos específicos que ocorrem em certas doenças, sendo muito mais precisos e seletivos do que os medicamentos convencionais. Este conceito introduzido na rotina clínica no início de 2000, com os inibidores do Factor de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) ou do seu recetor solúvel: infliximab, adalimumab e etanercept.

Na Imunoalergologia, o início da terapêutica biológica surgiu com o omalizumab (anticorpo monoclonal anti-IgE), aprovado pela EMA em 2005 e, em Portugal a partir de 2006, para o tratamento da Asma Alérgica grave em adultos e adolescentes e crianças > 6 anos idade. O omalizumab é um anticorpo IGI que se liga seletivamente à IgE, no domínio C ϵ 3, formando trímeros e impedindo a ligação da IgE aos recetores Fc ϵ RI e II. É administrado em meio hospitalar, por via subcutânea com dose específica e frequência de acordo com peso do doente e IgE sérica total pré-tratamento.

Em 2007 iniciaram tratamento os primeiros doentes, estando, neste momento, sob terapêutica, cerca de 608 doentes, dos quais 502 por indicação de asma grave distribuídos pelos diversos Cen-

tros Hospitalares de todo o país na proporção de 20% na zona Norte, 21% zona Centro, 54% zona Sul e 5 % Ilhas.

Com o início desta terapêutica, reservada a um número reduzido de doentes, mas que é responsável por mais de metade dos custos relacionados com asma (estima-se que 5-10% dos doentes com asma tenham asma grave e impliquem um consumo de 50% dos recursos, com um risco quinze vezes maior de recorrer ao Serviço de Urgência e 20x superior de necessidade de internamento) surgiu a possibilidade de tratamento e melhor controlo clínico, mas também várias questões em relação ao seguimento dos mesmos. No nosso país, vários especialistas com interesse no tratamento da Asma Grave, começaram então a reunir-se para discutir ideias e trocar experiências, levando à criação de um grupo que se denominou REAG (Rede de Especialistas em Asma Grave). A REAG conta atualmente com especialistas nas áreas da Imunoalergologia, Pneumologia e Pediatria que representam vários Centros Hospitalares e que tem por objetivo principal promover a melhoria global dos cuidados prestados aos doentes com asma grave em Portugal.

Para isso, são efetuadas reuniões regulares e foram já elaborados documentos para avaliação uniformizada do doente com asma grave sob tratamento com anticorpos monoclonais. Em termos de início de tratamento, ficou estabelecido, como protocolo, que o doente depois de observado em Consulta da Especialidade e com diagnóstico confirmado de asma grave, é proposto para tratamento com omalizumab e é feita a proposta para a Comissão de Farmácia do Hospital. Depois de aprovado pela Farmácia, o começo do tratamento deve ser feito em meio hospitalar com vigilância de 2h nas 3 primeiras administrações e de 30 minutos nas seguintes, ficando como variante opcional, ter acesso parentérico nos primeiros tratamentos.

No que diz respeito à avaliação de eficácia, recomenda-se que a primeira avaliação da resposta à terapêutica seja feita após 16 semanas de tratamento, tendo em conta que uma avaliação mais precoce poderá não identificar alguns respondedores mais tardios. A avaliação é essencialmente clínica, baseando-se no nível de controlo da asma, sendo que a medida de controlo da asma deve ser aferida através do preenchimento dos inquéritos ACT ou CARAT. De acordo com a avaliação médica, os doentes que alcançam uma melhoria significativa ou um controlo total da asma têm indicação para manter a terapêutica.

Ao nível dos resultados e, apesar de uma primeira publicação com dados mais abrangentes da REAG, os dados encontrados resultam das publicações das experiências individuais dos vários centros. De uma forma global, tem-se verificado que, nos doentes a fazer omalizumab, há redução do número de exacerbações e admissões hospitalares por asma, diminuição dos scores de sintomas, descontinuação do uso de corticosteróides sistémicos e ainda uma melhoria das comorbilidades associadas.

Em termos de segurança, as reações adversas observadas nos diversos centros nacionais têm números semelhantes aos descritos nos centros internacionais.

Descreve-se uma percentagem de reações de cerca de 12%, essencialmente locais na zona de administração do medicamento, mas também dor abdominal, cefaleias, mialgias, astenia e alopecia. As reações sistémicas ocorrem mais frequentemente nas primeiras

administrações e nas primeiras 2h após o tratamento. Em Portugal não está descrita, até ao momento, nenhuma reação anafilática. O encontro periódico dos especialistas tem permitido a discussão de casos clínicos e melhorado a experiência na tentativa de responder a algumas questões que, contudo, permanecem em aberto tais como:

- Como e quando reduzir ou interromper o tratamento e se os benefícios continuam após a descontinuação. Nesse sentido e, após avaliação dos dados disponíveis na literatura e na observação de alguns casos nacionais, a REAG propôs que em doentes estáveis com > 5-6 anos de tratamento se fizesse interrupção do tratamento e depois uma avaliação clínica (sintomas, terapêutica, exacerbações, ALQ, ACT...) de 6/6 meses, medição anual de FEV1, IgE sérica e outros parâmetros imunológicos considerados pertinentes, mantendo sempre em aberto a possibilidade de voltar a tratar se agravamento.
- Qual o verdadeiro impacto e segurança a longo prazo na população pediátrica. O omalizumab funciona de igual modo independentemente do grupo etário? Em Portugal, cerca de 1/5 dos doentes a fazer omalizumab tem idade pediátrica, um número que tende a crescer. Estudos recentes apresentam a possibilidade de novos mecanismos de ação do omalizumab, nomeadamente ao nível da prevenção de infeções. Sabendo que as infeções, no grupo pediátrico, têm particular importância nas exacerbações por asma, colocam-se novas hipóteses de indicação, mas ainda faltam mais estudos.
- Qual o efeito em doentes com valores extremos de IgE total, isto é, muito elevados como, por exemplo, na aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) ou baixos de IgE (indivíduos não atópicos). No Centro Hospitalar Lisboa Norte há 3 doentes com ABPA a fazer tratamento com omalizumab e com bons resultados. Em todos os Centros há doentes com valores de IgE abaixo dos valores de referência da tabela com resultados promissores. Quando a Base de Dados de Doentes com Asma Grave estiver operacional, vai ser mais fácil reunir resultados nacionais e tirar mais conclusões acerca destes doentes.

Em 2015, foi aprovado, na terapêutica da asma grave com fenótipo eosinofílico, o mepolizumab (anticorpo monoclonal anti IL-5). Este anticorpo está disponível em Portugal desde 2016 através de Autorização Utilização Especial de Medicamento e começaram já tratamento 8 doentes (4 na Região Norte, 3 no Centro e 1 no Sul). No entanto, o número de doentes e o tempo de tratamento é ainda escasso para se poder falar em verdadeira experiência clínica a nível nacional. A REAG, decidiu, para já, manter a mesma abordagem de seguimento utilizada com o omalizumab para estes doentes, mas, futuramente, com mais evidências da prática clínica, será necessário a elaboração de protocolos próprios. Com vista a ter um número de doentes uniformemente avaliados que permita tirar conclusões válidas acerca da realidade nacional, a REAG está a desenvolver um registo que funcionará como Base de Dados Nacional de Doentes com Asma Grave. Esta base está em fase final de desenvolvimento e vai estar disponível online para os especialistas que seguem estes doentes. Além da uniformização e registo dos doentes com asma grave, a REAG tem também como objetivos:

- Sensibilizar os médicos, em particular os dos cuidados de saúde primários e de outras especialidades, para a identificação precoce e orientação apropriada dos doentes com asma grave.
- Promover a educação da população em geral para a asma, especialmente para a asma grave.

Nesse sentido, foi desenvolvido um folheto com informação básica sobre asma grave (o que é, como reconhecer potenciais doentes, como orientar,...) direcionado para doentes e profissionais dos Cuidados de Saúde Primários, cuja distribuição foi acompanhada por Sessões Clínicas, nos respetivos locais, sobre o tema.

A REAG espera ainda contribuir para o desenvolvimento científico com apresentação e/ou publicação de resultados dos doentes portugueses com asma grave e a participação em estudos internacionais em asma grave uniformizada do doente com asma grave sob tratamento com anticorpos monoclonais.

A terapêutica biológica cada vez mais será parte do dia-a-dia do tratamento de doenças imunomediadas e a asma (ou Síndrome Asmática), nos seus diferentes endótipos e fenótipos, não é exceção. Em Portugal, a Medicina tem acompanhado esta tendência, e a experiência clínica com anticorpos monoclonais segue de perto a experiência internacional.

Referencias

1. Geraldo Dias J, Silva P, Mendes A, Costa AC, Pedro E, Pereira Barbosa M. Omalizumab no tratamento da asma brônquica alérgica: Experiência num Serviço de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2012;20.
2. Simões Saldanha Mendes M, Valente MJ, Vicente I, Magalhães E, Valente S. Allergic asthma and omalizumab -the experience at the Centro Hospitalar da Cova da Beira. *Rev Port Pneumol*. 2013;19:186-7.
3. Vieira T, de Oliveira JF, Castel-Branco MG. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):3-10.
4. Alfarroba S, Videira W, Galvão-Lucas C, Carvalho F, Bárbara C – Clinical experience with omalizumab in a Portuguese severe asthma unit. *Rev Port Pneumol* 2014;20:78-83.
5. Pereira Barbosa M, Bugalho de Almeida A, Pereira C, Georgiou P⁵, Peachey G⁵; eXpeRience Study Group. Real-life efficacy and safety of omalizumab in Portuguese patients with persistent uncontrolled asthma. *Rev Port Pneumol (2006)2015*; 21: 151-6.
6. D de Sousa M, Ferreira C, Arrobas A. Omalizumab in severe asthma: Evaluation of the clinical impact after its withdrawal. *Rev Port Pneumol (2006) 2017*;23:108-9.
7. Hoch HE, Calatroni A, West JB, Liu AH, Gergen PJ, Gruchalla RS, et al. Can We Predict Fall Asthma Exacerbations? Validation Of The Seasonal Asthma Exacerbation Index. *Allergy Clin Immunol* 2017;24.
8. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald JM. – The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:397-404.
9. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Facciolo N, Zucchi L. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:260-77.

NOVOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ASMA

Frederico Regateiro

Interno de Formação Específica do Internato Médico de Imunoalergologia, Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,

A maioria dos asmáticos apresenta doença controlada sob corticoterapia inalada, associada ou não a broncodilatadores. No entanto, cerca de 5% dos asmáticos apresenta asma grave refratária à terapêutica convencional com grande impacto na qualidade de vida. Este subgrupo de doentes representa grande parte dos internamentos, idas ao serviço de urgência, recurso a consultas não programadas, e mortes por asma.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais para o tratamento da asma refratária. Anticorpos monoclonais anti-IL5 têm mostrado eficácia na asma eosinofílica e biológicos promissores estão a ser desenvolvidos tendo como alvo as citocinas IL-4, IL-13 e TSLP.

Esta terapêutica dirigida depende do conhecimento da fisiopatologia dos subtipos de doença. A caracterização dos endótipos da asma e seus biomarcadores é fundamental para determinar, de uma forma personalizada, quais os doentes que podem beneficiar destas terapias específicas.

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. 2014.
2. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2014;16(1):45–56.
3. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008;372(9643):1107–19.
4. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355–60.
5. Agache IO. Endotype driven treatment of asthma. *Curr Treat Options Allergy.* 2014;1(2):198–212.
6. Tan HTT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports;* 2016 Oct;16(10):70
7. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(1):38–48.
8. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003;112(7):1029–36.
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(11):1062–71.
10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651–9.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198–207.
12. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir.* 2016;2600(16):1–8.
13. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–97.
14. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther.* 2016;38(9):2058–2070.e1.
15. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1336–43.
16. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2011;155(5):341.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–66.
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor ?? mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1344–1353.e2.
19. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21–9.
20. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):878–90.
21. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting ??2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–27.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor ?? monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–41.

23. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(1):35–50.
24. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* 2015;70:748–56.
25. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781–96.
26. Brightling CE, Chaney P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):692–701.
27. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):98–104.
28. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;6736(16):1.
29. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Baybek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Vol. 70, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015. p. 727–54.
30. Liu Y-J, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang Y-H, Malefyt RDW, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25(1):193–219.
31. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2102–10.
32. Gauvreau GM, Harris JM, Boulet L-P, Scheerens H, Fitzgerald JM, Putnam WS, et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med.* 2014;6(243):243ra85.
33. Harris JM, Maciuga R, Bradley MS, Cabanski CR, Scheerens H, Lim J, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res.* 2016;17:29.
34. Kuo C-HS, Stelios Pavlidis, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. Th2 and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in UBOPRED, In Press. *Eur Respir J.* 2017;i:1–14.
35. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: Results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1322–33.
36. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308–21.

3.^a MESA REDONDA: INDICAÇÕES EM OUTRAS PATOLOGIAS IMUNOALERGOLOGICAS

URTICÁRIA CRÓNICA GRAVE

Sofia Campina Costa
Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Unidade de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Ocidental (HEM e HSEFX) e Hospital da Luz

A urticária crónica é um quadro com expressão clínica evidente, mas com uma etiologia e fisiopatologia complexas, difíceis de determinar e ainda pouco compreendidas. Na ausência de uma causa exógena identificável, classificamo-la como urticária crónica espontânea (UCE). A UCE tem uma morbilidade considerável e um impacto francamente negativo na qualidade de vida dos indivíduos por ela afectados. As orientações terapêuticas para a UCE posicionam os anti-histaminicos H1 (anti-H1) não sedativos como os fármacos de eleição, quer na primeira quer na segunda linha do algoritmo, mas cerca de 30% dos doentes mantem-se sintomático apesar da escalada até 4 vezes a dose recomendada destes fármacos. A terapêutica biológica surge assim numa terceira linha, para UCE grave e refractaria, sendo o anticorpo monoclonal anti-IgE, omalizumab, a solução atual mais eficaz, segura e *on-label* para o controlo da UCE. As recomendações internacionais colocam a ciclosporina a par do omalizumab, mas com base na evidência científica disponível, o Grupo Português de Estudo de Urticária (GPEU) elaborou recentemente as recomendações nacionais, e enfatizou a eficácia da terapêutica biológica na UCE, reposicionando a ciclosporina como uma opção a ser considerada apenas na ausência de resposta ao omalizumab. Apesar da eficácia e segurança comprovadas, a terapêutica com omalizumab na UCE ainda se reveste de várias incógnitas. Em primeiro lugar, o perfil de resposta é variável entre indivíduos, existindo os respondedores ultra-rápidos, os rápidos e os tardios. Os mecanismos de ação do omalizumab que permitem o controlo da UCE são diversos e ainda não totalmente conhecidos, e a investigação centrada nas diferentes linhas celulares envolvidas, ajudam a compreender estes diferentes perfis de resposta ao fármaco e a desvendar gradualmente a fisiopatologia de base da UCE. Em segundo lugar, a UCE é descrita como uma doença auto-limitada, pelo que a sua duração determinará a necessidade de manutenção ou interrupção do omalizumab. Existem fatores preditivos de maior duração da UCE (como a presença de angioedema e a associação de urticária indutível por fator físico), mas não estão definidos

quais os parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que determinem a continuidade ou não do tratamento biológico. De facto, não há ainda fundamentação científica para um algoritmo da terapêutica com omalizumab para ser aplicado de forma transversal e consensual. As decisões de titulação de dose, de intervalo entre administrações e de interrupção do fármaco são customizadas para cada doente e de acordo com a experiência clínica dos centros especializados no tratamento da UCE. À medida que decorrem estudos sobre eficácia e segurança a longo-prazo e resultados da re-introdução do omalizumab para a recidiva da UCE, algumas respostas vão sendo dadas, procurando homogeneizar as estratégias sobre esta terapêutica. Por fim, o entendimento crescente sobre a etiopatogenia da UCE favorece o racional da utilização de novos fármacos biológicos, com um benefício adicional para os doentes com UCE grave.

Referências

- Zuberbier T, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87
- Costa A, et al. Urticária crónica – do diagnóstico ao tratamento. *Revista SPDV* 2016; 74: 315-25.
- Urget MC, et al. Omalizumab in patients with CSU: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol* 2015; 173: 404-15.
- Costa C, et al. Abordagem diagnóstica e terapêutica da UCE: recomendações em Portugal. *Acta Médica Portuguesa* 2016; 29: 763-81.
- Kaplan A, et al. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in CSU. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.13083.
- Kaplan A, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with CSU. *JACI* 2016; 137:474-81.
- Gerick J, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in CSU. *JACI* 2017; 139: 1059-61.
- Gimenez-Arnau A. Omalizumab for treating CSU: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 375-85.
- Gimenez-Arnau A, et al. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for CSU. *JEADV* 2016; 30: 25-32.
- Metz M, et al. Re-treatment with omalizumab results in rapid remission in CS/CIU. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.

ECZEMA ATÓPICO GRAVE

Rita Aguiar

Interna de Formação Específica do Internato Médico de Imunoalergologia

Serviço de Imunoalergologia. Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte

O eczema atópico (EA) é uma doença inflamatória crónica cutânea, pruriginosa e caracterizada por um curso recorrente e potencialmente incapacitante, no estágio grave com um importante impacto na qualidade de vida dos doentes e das suas famílias.

O EA é uma doença genética com expressão variável que é fortemente influenciada por fatores imunológicos e ambientais^{1,2}.

Os doentes com EA apresentam simultaneamente uma disfunção da barreira epidérmica e uma inflamação sistémica com ativação do sistema imunitário. Na fase aguda da doença ocorre ativação predominantemente de células T helper do tipo 2 (Th2), com produção de interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13, e na fase crónica observa-se um padrão inflamatório predominantemente Th16². Palmer et al³ demonstraram que uma proporção significativa de doentes com EA apresenta mutações no gene da filagrina, a qual para além de funcionar como proteína estrutural na camada córnea, é degradada em pequenos aminoácidos higroscópicos conhecidos como fator de hidratação natural⁴. A falta desta proteína conduz a xerose e alteração da função de barreira cutânea, observados em doentes com EA. Deste modo, o tratamento do EA deve ser dirigido quer à alteração da barreira epidérmica quer à desregulação imunitária.

O conhecimento progressivo e cada vez mais detalhado na imunopatogénese do EA permitiu a investigação de novos alvos terapêuticos com resultados muito promissores na terapêutica biológica. Mais recentemente, os agentes biológicos foram propostos para a doença grave e refratária, podendo constituir uma opção terapêutica mais dirigida e menos tóxica.

Os “modificadores da resposta biológica”, vulgarmente designados por “biológicos” representam um grupo relativamente novo de medicamentos produzidos por processos biomoleculares, que inclui anticorpos monoclonais e proteínas de fusão⁵.

As principais vantagens destes agentes relacionam-se com o seu elevado grau de especificidade funcional, com menos efeitos extra-alvo terapêutico, comparativamente a outras moléculas terapêuticas clássicas que se associam a efeitos tóxicos intracelulares diretos⁵. Nos últimos anos foram publicados diversos casos clínicos e estudos não-controlados sobre o efeito destes fármacos no EA moderado a grave refratário às outras terapêuticas tópicas e/ou sistémicas. Contudo, estão agora disponíveis estudos em Fase II e III representativos, randomizados e controlados por placebo avaliando a sua eficácia e segurança no EA.

De acordo com a literatura, o anti-IgE (*omalizumab*) afigura-se como uma alternativa terapêutica para doentes com EA persistente grave, refratário à terapêutica convencional e imunossupressora sistémica. Embora, ainda, não esteja aprovado para a terapêutica do EA, mostrou ter benefícios importantes no EA grave em vários casos clínicos publicados, inclusive, numa amostra de 24 doentes com EA grave de um Serviço de Imunoalergologia nacional⁶.

Ao bloquear a IgE, impede a sua interação a partir do seu recetor de elevada afinidade (FcεRI), normalmente presente na membrana de basófilos e mastócitos. Assim, o *omalizumab* inibe a ativação, desgranulação e liberação de mediadores distintos envolvidos na patogénese da EA. Mais recentemente, o papel inibitório de omalizumab na expressão de FcεRI na superfície de células dendríticas, cuja expressão está aumentada em doentes atópicos⁷, foi descrita. Neste sentido, omalizumab também inibe a apresentação antigénica pelo complexo FcεRI-IgE (célula dendrítica) aos linfócitos T, diminuindo a sua ativação⁷. Está aprovado o uso para o tratamento de asma alérgica grave e urticária espontânea crónica em doentes com idade de 6 e 12 anos, respetivamente^{7,8}. De administração subcutânea, a dose é ajustada em função do peso e níveis basais de IgE.

Há uma grande variabilidade de resultados no campo do EA. Teoricamente, uma resposta menos favorável ao *omalizumab*, verificou-se em doentes com níveis mais elevados de IgE total, o que é justificado pelo ajuste de dose e impossibilidade de ultrapassar a dose máxima tolerada. No entanto, os resultados foram obtidos em doentes com níveis normais e elevados de IgE favorável.

Contudo, são necessários mais estudos, duplamente cegos, controlados com placebo e com maior número de doentes nomeadamente agrupando-os de acordo com os níveis de IgE e eventualmente avaliar se a melhoria clínica está dependente do limiar de IgE total e ou da ausência da mutação do gene da flagrina.

O anti-IL-4Rα (*dupilumab*) surge como um possível marco no tratamento do EA⁹.

A IL-4 é a citocina responsável pela promoção da diferenciação das células Th2 e, conseqüentemente, pela produção de IL-4 e IL-13, potentes estimuladores da produção de IgE por linfócitos B⁹. A presença de uma resposta fenotípica de células Th2 predominante na fase aguda do EA é bem conhecida. Recentemente, demonstrou-se um aumento significativo na expressão genética de IL-4, IL-13 e IL-31 em biópsias de lesões agudas em 10 doentes com EA¹⁰. O *dupilumab* é um anticorpo monoclonal totalmente humano dirigido contra a subunidade alfa do recetor de IL-4. Dado que essa subunidade é também partilhada com o recetor de IL-13, ambas as vias serão inibidas^{11,12}. Atualmente constitui uma das maiores promessas terapêuticas na gestão do EA e neste momento, completou a fase 3 do ensaio clínico para esta indicação.

Nos estudos de quatro semanas em monoterapia, o *dupilumab* esteve associado a melhorias rápidas e dose-dependentes no *score EASI* (Eczema area and severity index), e no prurido. Esta melhoria foi superior após 12 semanas de tratamento contínuo com 300 mg de *dupilumab*. Uma redução de 50% ou mais no *score EASI* foi alcançado em 85% dos doentes. Observou-se também diminuição significativa do prurido. Na terapêutica combinada de quatro semanas, a totalidade do grupo com *dupilumab* obteve melhoria. De notar que o tratamento com *dupilumab* em monoterapia e em terapêutica combinada não apresentou um aumento de incidência de efeitos secundários comparativamente com o grupo placebo. Relativamente a outro agente biológico, o Inibidor de IL-12 e IL-23 (*ustekinumab*), constitui um anticorpo monoclonal IgG1k anti-IL-12/23, totalmente humanizado, aprovado para o tratamento da psoríase em placas e artrite psoriática. As citocinas IL-12 e -23 desempenham um papel chave nas doenças inflamatórias imuno-mediadas, ao promoverem a proliferação das células Th1 e Th17. As células Th1 predominam na fase crónica do EA e as células Th17 desempenham um papel crítico numa variedade de dermatoses inflamatórias (psoríase, EA, dermatite de contacto)^{11,12}.

O número de células Th17 está aumentado nas lesões de EA, sobretudo nas lesões agudas e de forma dependente da gravidade. Outros estudos mostraram resultados conflituosos na correlação entre os níveis circulantes de células Th17 e a gravidade do EA¹¹. Estão publicados três casos clínicos e um estudo retrospectivo, relatando melhoria clínica significativa, tendo sido a administração subcutânea de *ustekinumab* 45mg nas semanas 0, 4 e posteriormente de 12 em 12 semanas^{11,12}.

De acordo com a literatura, outro agente biológico, em Fase II de ensaio clínico apresenta como alvo a IL 31. Constitui uma citocina

recentemente descoberta produzida principalmente por Th2 e, em menor extensão, por Th1. Parece estar envolvido em ambas as fases aguda e crónica da AD. Um aumento da expressão desta citocina sobre os infiltrados inflamatórios em biópsias de pacientes com pele íntegra e de outras doenças inflamatórias da pele foi recentemente confirmada por Nobbe et al¹³. A utilidade destes anticorpos nos ensaios realizados prendeu-se com o controlo muito significativo do prurido. De notar, um novo fármaco para o EA, com propriedades imunomoduladoras, o antagonista CRTh2 (*fevipiprant*), de administração oral. Os recetores CRTh2, são expressos em eosinófilos, basófilos, células Th2, macrófagos e neutrófilos, e estão envolvidos na quimiotaxia e ativação dessas células, que formam os principais eventos que iniciam a resposta inflamatória na doença alérgica¹⁴.

O interesse crescente no desenvolvimento de antagonistas de CRTh2 surge para contrariar os efeitos fisiopatológicos da PGD2 e atenuar as respostas inflamatórias no EA, encontrando-se em fase II de um ensaio clínico em curso¹⁴.

Outros terapêuticas tendo como alvo a IL-22, IL-13 (*lebrikizumab*), IL-17 (*secukinumab*), entre outros, constituem ensaios clínicos vigentes e promissores em curso como apresentado no quadro I. A escolha do agente biológico deve ser adaptada tendo em conta o mecanismo de ação do fármaco no contexto da fisiopatologia da doença em questão¹⁶. Uma vez que o perfil de segurança destes

Quadro I. Ensaio clínicos em curso para o tratamento do EA grave¹⁵

Target	Agent	Current status of clinical trial phase
IL-4Rα	Dupilumab	Phase III
IL-13	Lebrikizumab	Phase II
	Tralokinumab	Phase II
IL-17	Secukinumab	Phase II
IL-22	ILV-094	Phase II
IL-31	CIM331	Phase II
	(Nemolizumab)	
IL-31R	BMS-981164	Phase I
IL-12/IL-23p40	Ustekinumab	Phase II
TSLP	Medi9929	Phase II
CRTh2	OAW039	Phase II
JAK inhibitor	Pf-04965842	Phase II
PDE-4 inhibitor	Topical	
	Cipamfylline	Phase II
	Crisaborole	Phase III
	E6005	Phase II
Oral	Apremilast	Phase II
	–	Phase II
IgE-specific immunoadsorption	–	
CD20	Rituximab	–
Histamine-4 receptor	ZPL-389	Phase II
Specific immunotherapy in aeroallergen-sensitized atopic dermatitis patients	Extracts from different inhalant allergens	Phases II and III

JAK, Janus kinase; TSLP, thymic stromal lymphopoietin.

fármacos parece ser mais favorável do que o dos fármacos imunossupressores convencionais, os biológicos podem assumir-se como uma alternativa valiosa. No entanto, apesar das características atrativas que estes novos fármacos parecem oferecer, a sua utilização deve ser criteriosa, uma vez que para a maioria das doenças cutâneas em que têm sido usados, a experiência acumulada ainda não é vasta, baseando-se apenas em relatos de casos isolados ou pequenas séries de casos¹⁶. A utilização dos agentes biológicos é apenas recomendável no tratamento do EA grave e refratária e só poderá ser claramente definida com a realização de ensaios clínicos que estabeleçam o protocolo de tratamento mais adequado e que avaliem a sua eficácia a curto e a longo prazo.

Sem dúvida que um maior aprofundamento dos nossos conhecimentos acerca dos mecanismos da inflamação alérgica e sua regulação conduzirá a um tratamento mais definitivo e uma orientação adequada para a prevenção do EA.

Referências

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
2. McGirt L, Beck L. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 202-8.
3. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SSP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Net Genet* 2006; 38:441-6.
4. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131:2233-41.
5. Deleuran MS, Vestergaard C. Therapy of severe atopic dermatitis in adults. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:399-406.
6. Mendes A, Aguiar R et al. Treatment of Severe Atopic Dermatitis with Omalizumab: Experience of a Portuguese Immunology Department. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:AB149.
7. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 624-28.
8. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol* 2011; 41: 298-310.
9. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130-39.
10. Di Lernia V. Therapeutic strategies in extrinsic atopic dermatitis: Focus on inhibition of IL-4 as a new pharmacological approach. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19: 87-96.
11. Clinicaltrials.gov. A Study of Ustekinumab (STELARA®) in Adult Japanese Participants with Severe Atopic Dermatitis. Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945086> (accessed on 21 December 2017).
12. Fernández-Antón MC, Alfageme F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: A preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 312-13.
13. Kasutani K, Fujii E, Ohyama S, Adachi H, Hasegawa M, Kitamura H, Yamashita N. Anti-IL-31 receptor antibody is shown to be a potential therapeutic option for treating itch and dermatitis in mice. *Br J Pharmacol* 2014;171: 5049-58.
14. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophiles, and basophiles via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;193:225-61.
15. Heratizadeh A, Werfel T. Anti-inflammatory therapies in atopic dermatitis. *Allergy* 2016; 71: 1666-75.
16. H-U, Steiner UC, Vultaggio A, Akdis CA, Spertini F. EAACI IG biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 727-54.

PRÉ IMUNOTERAPIA E DESSENSIBILIZAÇÃO

Luís Amaral

Interno de Formação Específica do Internato Médico de Imunoalergologia

Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Centro Hospitalar de São João, Porto

As doenças alérgicas afetam milhões de pessoas em todo o mundo, existindo evidência de um crescente aumento na incidência da patologia alérgica nas últimas décadas. Os tratamentos atualmente disponíveis incluem corticoesteróides e a imunoterapia com alérgenos (AIT). Porém, alguns doentes apresentam reações adversas ou refratariedade a estes tratamentos. Deste modo, existe uma grande necessidade de novas abordagens terapêuticas para melhorar a segurança e a eficácia da AIT e para doentes mal controlados. A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos através de modelos animais e ensaios clínicos revelou potenciais alvos para novas terapêuticas, conduzindo ao desenvolvimento de vários biológicos para o tratamento das doenças alérgicas.

Referências

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014;7:12.
2. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:958-72.
3. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015;70:727-54.
4. Klunker S, Saggat LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:688-95.
5. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder 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* 2009;39:271-9.
6. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383-9.

7. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(I Pt 2):e160-5.
8. Ricketti PA, Alandijani S, Lin CH, Casale TB. Investigational new drugs for allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:279-92.
9. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:427-33.
10. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.e5.
12. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study. *Pediatrics* 2012;130:e25-32.
13. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:25.
14. Begin P, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2295-302.
15. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622-4.
16. Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte EG, Hamilton R, DeKruyff RH, et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosal Immunol* 2012;5:267-76.
17. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1309-10.e1.
18. Aguiar R, Silva P, Duarte FC, Mendes A, Costa AC, Pereira Barbosa M. Omalizumab em idade pediátrica: Experiência num Serviço de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2013.
19. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
20. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:225-9.
21. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62:963-4.
22. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63:376-8.
23. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:225-6.
24. Lourenço T, Lopes A, Caiado J, Mendes A, Pedro E, Pereira Barbosa M. Omalizumab na imunoterapia com veneno de himenóptero – Caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia* 2016.
25. Pereira AM, Reis Ferreira A, Almeida Fonseca J. Pré-tratamento com omalizumab na imunoterapia com veneno de abelha. *Rev Port Imunoalergologia* 2013.
26. Hennessey L, Honicky R, Sudhanthar S, Dumpit A. Successful Intravenous “Rush” Drug Desensitization to Meropenam Following Omalizumab Administration. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S225.
27. Matheu V, Franco A, Perez E, Hernández M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1471-2.
28. Silva P, Aguiar R, Costa AC, Pereira Barbosa M. Utilização com sucesso de omalizumab em desensibilização à insulina numa doente diabética alérgica a insulina. *Rev Port Imunoalergologia* 2013.
29. Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA, Calderon MA, Scadding GW, Makatsori M, et al. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:452-61. e9.
30. Shin J-H, Kim DH, Kim B-Y, Kim SW, Hwang SH, Lee J, et al. Anti-Interleukin-9 Antibody Increases the Effect of Allergen-Specific Immunotherapy in Murine Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:237-46.

RINOSSINUSITE COM POLIPOSE NASAL

Ana Sofia Moreira
Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

A rinossinusite caracteriza-se pela inflamação da mucosa da cavidade nasal e dos seios perinasais, constituindo uma patologia frequente, com uma prevalência a nível mundial que se estima ser de 10,9%.¹ Consoante a sua duração classifica-se em aguda (<12 semanas) ou crónica (>12 semanas), sendo que, em cerca de 20 a 33% dos casos, a rinossinusite crónica associa-se à presença de pólipos nasais (CRSwNP).

O tratamento da CRSwNP preconizado nas *Guidelines Europeias atuais*¹ baseia-se na utilização de corticóides nasais, orais, antibiótica e, em casos selecionados, cirurgia. Contudo, em 80% dos casos verifica-se recorrência da doença mesmo após cirurgia, o que ocorre principalmente nos doentes com alergia respiratória associada e níveis elevados de IL5, eosinófilos e IgE na mucosa nasal.² Deste modo, é essencial encontrar um tratamento alternativo eficaz para as situações de CRSwNP refratária, tendo surgido, neste contexto, a terapêutica biológica. Até à data, nenhum

dos biológicos existentes se encontra aprovado para o tratamento da CRSwNP, contudo, são vários os estudos que já avaliaram a eficácia desta terapêutica.

De entre os fármacos estudados destacam-se os que atuam no bloqueio da resposta inflamatória Th2, uma vez que este é o principal mecanismo subjacente ao processo inflamatório em 80% dos doentes caucasianos com polipose nasal.

Sendo assim, os estudos realizados centraram-se principalmente na utilização dos biológicos que inibem a IgE (omalizumab), IL-5 (mepolizumab e reslizumab) e IL4/ 13 (dupilumab). Mais recentemente, as citocinas derivadas das células epiteliais têm sido descritas como preponderantes na resposta inflamatória característica da polipose nasal, pelo que foi desenvolvido um estudo para avaliar a eficácia de um anticorpo inibidor da IL-25, uma das principais interleucinas derivadas das células epiteliais.³

O biológico mais amplamente estudado é o omalizumab, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, de administração subcutânea, que está aprovado para o tratamento da urticária crónica espontânea e da asma grave em sensibilizados a pelo menos um alérgeno perianual.

Em 2007, Penn R⁴ conduziu em estudo retrospectivo onde avaliou a evolução de 8 doentes com asma alérgica e CRSwNP, dos quais 4 foram submetidos a polipectomia associada à administração de omalizumab e 4 a polipectomia isolada. O tempo total de tratamento foi de 5 meses e meio, tendo-se verificado que, no grupo tratado com o fármaco anti-IgE, ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa nas dimensões dos pólipos nasais à avaliação endoscópica realizada 1 mês após o fim do tratamento a qual se manteve em nova avaliação, 9 meses e meio depois.

Num estudo prospetivo, Vennera MC⁵ analisou a resposta de 19 doentes com asma grave e CRSwNP à administração de omalizumab, em dose ajustada ao peso e valor de IgE total sérica. Após o tempo de administração do fármaco, definido em 16 meses, ocorreu uma diminuição com significância estatística no tamanho dos pólipos na endoscopia nasal bem como na necessidade de uso de corticóides nasais nos doentes envolvidos.

Chandra RK⁶ avaliou, retrospectivamente, a necessidade de uso de antibióticos e corticóides orais em 25 doentes, com asma alérgica e rinosinusite crónica, tratados com omalizumab durante 6 anos e 3 meses. De entre os doentes incluídos 8 apresentavam pólipos nasais. No geral, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na utilização de antibioterapia, a qual foi independente da presença de polipose nasal.

Em 2010 foi realizado o primeiro estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo.⁷ Neste estudo, 14 doentes com rinosinusite crónica com e sem polipose nasal, foram randomizados em dois grupos: tratamento com omalizumab (n=7) ou placebo (n=4), durante 6 meses. Ao analisar separadamente os grupos, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na inflamação dos seios perinasais, entre o início e fim do tratamento, no grupo tratado com omalizumab (inflamação mediana pré-tratamento 76% Vs pós tratamento 60%, p<0,043). Contudo, quando se comparou a magnitude de variação entre o fim e início do tratamento (pré – pós tratamento) nos dois grupos, os resultados não foram estatisticamente significativos (diminuição mediana omalizumab 11,9% Vs placebo 5,9%; p=0,391). Para além disso,

no fim do tratamento, as alterações na endoscopia nasal, sintomatologia nasal e questionários de avaliação de qualidade de vida, não revelaram significância estatística em ambos os grupos. Estes resultados desfavoráveis provavelmente ter-se-ão associado aos critérios usados para seleção dos doentes, uma vez que foram incluídos doentes com e sem polipose nasal e não foi descrita a prevalência de asma entre os doentes estudados.⁷

Posteriormente, em 2012, Gavaert P⁸ alcançou resultados favoráveis noutro estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo. Um total de 23 doentes com asma e CRSwNP foi randomizado em dois grupos. No primeiro incluíram-se 15 doentes, 7 com asma alérgica e 8 não alérgica, que foram tratados com omalizumab durante 4 meses. No segundo grupo, 8 doentes receberam tratamento com placebo. A partir da 8.ª semana de tratamento constatou-se, no grupo omalizumab, uma diminuição na dimensão dos pólipos à endoscopia nasal com significado estatístico. Adicionalmente, os sintomas nasais e brônquicos, as dimensões dos pólipos na Tomografia Computorizada (TC) e as pontuações em questionários de avaliação de qualidade de vida melhoraram significativamente no mesmo grupo. Os resultados encontrados foram independentes da presença de atopia, com exceção da alteração nas dimensões dos pólipos na TC (Atópicos -2.61, p=0,04; Não atópicos -0.6 p=0,75).

No que respeita aos biológicos anti-IL5, até à data, dois foram avaliados no tratamento da CRSwNP: mepolizumab e reslizumab. Em ambos o mecanismo de atuação caracteriza-se pela ligação do fármaco à IL5 livre, com formação de um complexo que inibe a ligação aos recetores da IL5.

Gavaert P⁹ conduziu, em 2011, um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo com inclusão de 30 doentes com CRSwNP refratária ao tratamento médico e cirúrgico. Vinte dos doentes receberam 2 administrações de 750 mg de mepolizumab, com intervalo de 4 semanas, sendo que aos outros 10 doentes foi administrado placebo. Realizaram-se avaliações mensais até 1 mês após a administração da última dose de fármaco, tendo-se verificado uma redução significativa da polipose na endoscopia nasal (p=0,028). Relativamente aos sintomas nasais típicos de rinosinusite, todos, com exceção da rinorreia, melhoraram no grupo de tratamento com mepolizumab, contudo os resultados não atingiram significância estatística.

Outro estudo, igualmente randomizado,¹⁰ avaliou a eficácia do reslizumab em 24 casos de CRSwNP refratária. Foi administrada uma dose única de 3mg/kg em 8 doentes e 1mg/kg em outros 8, tendo os restantes pacientes recebido placebo. Considerou-se como uma resposta positiva a diminuição de pelo menos um valor na avaliação endoscópica (*Total nasal polyp score*) realizada 4 semanas após a administração farmacológica. Tal resposta ocorreu em 50% dos doentes, os quais apresentavam níveis elevados de IL5 nas secreções nasais antes do tratamento (>40pg/mL). Adicionalmente, constatou-se que apenas nos casos com resposta positiva, houve uma diminuição dos valores de IL5 das secreções nasais após o tratamento, enquanto que nos outros doentes estes valores aumentaram.

Mais recentemente, em 2016, Bachert et al,¹¹ num ensaio randomizado, estudaram a eficácia do anticorpo dupilumab (anti-IL 4/13) no tratamento da polipose nasal. Em 30 doentes foi administrado,

para além de furoato de metasona nasal, uma dose inicial de 600 mg de dupilumab, seguida de 300 mg semanalmente, durante um total de 16 semanas. Durante o mesmo período, noutros 30 doentes foi utilizado placebo associado ao furoato de metasona nasal. Na 1.ª avaliação, às 4 semanas após a primeira administração, constatou-se uma redução do *Nasal polyp score* no grupo tratado com dupilumab, que se manteve até às 16 semanas de tratamento (variação média dupilumab – 1,9 Vs – 0,3 placebo; $p < 0,01$). Verificou-se igualmente uma diminuição significativa do *Score de Lund-Mackay* no grupo dupilumab (variação média dupilumab – 9,1 Vs Placebo – 0,2; $p < 0,01$). Curiosamente, a comparação dos resultados entre os doentes com e sem asma revelou que o dupilumab não originou, nos não asmáticos, uma diminuição no *Nasal polyp score* com significância estatística (variação média nos não asmáticos: grupo placebo – 1,2 Vs – 1,4 grupo dupilumab; $p = 0,8530$).

Por último, é de referir um estudo³ que avaliou o papel na CRSwNP de uma das citocinas derivadas das células epiteliais, a IL25. Após análise e comparação de amostras da mucosa nasal obtidas de doentes com rinosinusite crónica com e sem polipose nasal e controlos saudáveis, foi demonstrado que, nos doentes com CRSwNP havia uma maior expressão de IL25 e mRNA de IL25 nas células da mucosa nasal. Neste mesmo estudo, foi testado, em ratos, um anticorpo inibidor da IL25, o qual originou uma redução estatisticamente significativa no número de lesões polipóides, no edema da mucosa nasal e na infiltração eosinofílica nasal.

Deste modo, tendo em conta os vários estudos previamente descritos, a terapêutica biológica parece ser uma alternativa promissora em doentes selecionados com polipose nasal. Os principais candidatos a esse tipo de tratamento parecem ser os refratários ao tratamento convencional, que apresentam doença grave, persistente, com necessidade de repetidas intervenções cirúrgicas e com asma concomitante, nos quais a inflamação é mediada por um mecanismo Th2.

Contudo, antes da validação dos biológicos no tratamento desta patologia, são necessários mais estudos a longo prazo para elucidação de algumas questões cuja resposta ainda permanece incerta, nomeadamente a duração ideal do tratamento, a dose e intervalo de tempo entre as administrações, bem como o tempo de remissão da doença após o fim da terapêutica.

Referências

1. Fokken W, Lund V, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2012; 23Suppl: 1-298;
2. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and non-recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:192-8.
3. Shin HW, Kim DK, Park MH, Eun KM, Lee M, So D et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1476-85.e7.
4. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: A pilot study. *Am J Rhinol* 2007; 21:428-32.
5. Verbruggen K, Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:87-98.
6. Chandra RK, Clavenna M, Samuelson M, Tanner SB, Turner JH. Impact of omalizumab therapy on medication requirements for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:472-7.
7. Pinto J, Mehta N, DeTineo M, Wang J, Barroody F, Naclerio R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48:318-24.
8. Gevaert P, Calus L, Zele T, Blomme K, Ruyck N, Bauters W et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.
9. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.e1-8.
10. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1133-41.
11. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:469-79.