

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

BELISA PEREIRA SOSSAI
GILLYANE NICO CREMASCO

**OMALIZUMAB NA TERAPÊUTICA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA.**

VITÓRIA
2015

BELISA PEREIRA SOSSAI
GILLYANE NICO CREMASCO

**OMALIZUMAB NA TERAPÊUTICA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Prof. Fabrício Smiderle Pereira
Co-orientador: Prof. Gustavo Carreiro Pinasco

VITÓRIA
2015

BELISA PEREIRA SOSSAI
GILLYANE NICO CREMASCO

**OMALIZUMAB NA TERAPÊUTICA DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Fabrício Smiderle Pereira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador

Profª. Joice Mara Pirondi Silva
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Profª. Aline Rocha Camporez
Faculdade Brasileira – MULTIVIX

Dedicamos esta monografia aos nossos pais, aqueles que sempre estiveram ao nosso lado durante esta longa e árdua jornada, sempre nos ensinando que por maiores que fossem as dificuldades, todo o esforço valeria a pena quando finalmente chegássemos ao final de mais uma etapa das nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que essa monografia fosse concluída, primeiro a Deus por esta oportunidade, às nossas famílias pela paciência e incentivo, aos nossos professores pela sabedoria e ensinamentos, principalmente ao Dr. Fabricio Smiderle Pereira, e Dr. Gustavo Carreiro Pinasco por toda a dedicação e esforço para a realização deste projeto, à Janine pelo apoio carinhoso e aos amigos que nos foram fundamentais durante esta jornada.

"Tudo que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado."

(Roberto Shinyashiki)

RESUMO

A asma grave de difícil controle é aquela que permanece sem controle após eliminar os fatores modificáveis e fazer uso correto e otimizado da terapia de base.¹ Se o descontrole se mantém, pode-se fazer uso de corticoterapia oral ou outras terapias imunossupressoras.^{1 2 3} Entretanto, o uso de corticoides orais apresenta inúmeros efeitos colaterais estimulando a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias alternativas.^{2 3} Assim, o omalizumab é uma nova droga com potencial de atender esta demanda e dar suporte aqueles que não obtém controle com o tratamento existente. Com o objetivo de revisar a literatura sobre os avanços no tratamento da asma grave de difícil controle com o uso de omalizumab em pacientes pediátricos, foi elaborado uma revisão da literatura recente (2010-2015). Diante dos trabalhos analisados nessa revisão conclui-se que esta é uma droga eficaz e segura na asma moderada a grave não controlada, contudo, estudos na população pediátrica permanecem incipientes sugerindo que se mantenham as pesquisas nesse âmbito e que se desenvolvam estudos de longo prazo, randomizados e com placebo.

Palavras-chave: Asma. Omalizumab.

ABSTRACT

Severe asthma difficult to control is one that remains uncontrolled after eliminating modifiable factors and make correct and optimal use of therapy base.¹ If still uncontrolled, it's available to use oral corticosteroids or other immunosuppressive therapies.^{1 2 3} However, the use of oral corticosteroids has numerous side effects stimulating research and development of new therapies.^{2 3} Thus, omalizumab is a new drug with potential to meet this demand and to support those who do not get control with the existing treatment. In order to review the literature on advances in the treatment of severe asthma is difficult to control with the use of omalizumab in pediatric patients, was prepared a review of recent literature (2010-2015). Before the studies analyzed in this review, it is concluded that this is an effective and safe drug in moderate asthma uncontrolled severe, however studies in the pediatric population remain incipient suggesting retaining the research in this field and to develop long-term, randomized and placebo research.

Keywords: Asthma. Omalizumab.

LISTA DE SIGLAS

EMESCAM – Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

IgE – Imunoglobulina E

IMC – Índice de Massa Corporal

FEV1 – Forced expiratory volume in one second

FDA – Food and Drug Administration

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBJETIVOS.....	12
1.1.1 Objetivo Geral.....	12
1.1.2 Objetivos Específicos.....	12
1.2 JUSTIFICATIVA.....	13
2 METODOLOGIA.....	14
3 RESULTADOS.....	15
4 DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A asma vem aumentando em incidência e prevalência com o passar das décadas assumindo a posição de doença crônica que mais atinge a população pediátrica. A doença afeta cerca de 1,1 milhão de crianças no Reino Unido, destas, 307 apresentam a forma alérgica persistente grave que permanece descontrolada apesar do melhor tratamento disponível, caracterizando assim a asma de difícil controle.⁴

Não há mais relatos constantes da asma como causa de morte na maioria dos países, contudo ainda leva a um aumento importante na morbidade.⁵ O atendimento em serviços de emergência devido a esta patologia representou aproximadamente 79 mil atendimentos na Inglaterra no período de 2008 a 2009, sendo 30 mil provenientes de crianças até 14 anos, onde 75% desses casos eram evitáveis com uma boa abordagem terapêutica e acompanhamento contínuo.¹ Assim, o aprimoramento e desenvolvimento de novas terapias a fim de otimizar o tratamento evitando a necessidade de internação se faz necessário.

O tratamento é realizado com corticoide inalatório e drogas broncodilatadoras de ação prolongada ou antileucotrienos em dose otimizada. Se o paciente permanece sem controle, pode-se fazer uso de corticoterapia oral ou outras terapias imunossupressoras.^{1 2 3}

Entretanto, o uso de corticoides orais apresenta inúmeros efeitos colaterais, fato que estimula a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias alternativas.^{2 3} Para atender esta demanda e dar suporte àqueles que não obtém controle com a corticoterapia oral, uma das novas drogas estudadas é o omalizumab.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-Imunoglobulina E (IgE).² Este medicamento é administrado de forma subcutânea, e a dose calculada de acordo com o índice de massa corporal.² A droga atua bloqueando a interação entre o IgE e seu receptor na superfície de basófilos e mastócitos.^{2 6 7} Este mecanismo reduz os níveis de IgE sérico e de seus receptores (FceRI) nos basófilos, bem como sua afinidade por eles.

Esta medicação tem sua aplicação pouco estudada na faixa etária pediátrica e permanece com divergências na literatura.^{1 3 8} Contudo, é consenso que seu uso diminui as exacerbações e conseqüentemente a corticoterapia. A literatura envolvendo a população adulta é mais vasta, e algumas poucas diferenças são apresentadas em termos de eficácia, custo benefício e redução de marcadores específicos.^{1 2 3 6 7 9 10} Assim, o objetivo desse estudo é revisar a literatura sobre os avanços no tratamento da asma grave de difícil controle com o uso de omalizumab em pacientes pediátricos, conhecendo os riscos e benefícios já relatados, com ênfase na qualidade de vida dos pacientes, comparando a terapêutica entre adultos e população pediátrica e avaliando o custo-benefício da medicação.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Revisar a literatura sobre os avanços no tratamento da asma grave de difícil controle com o uso de omalizumab em pacientes pediátricos.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Conhecer os riscos e benefícios já relatados na literatura do uso de omalizumab.
- Comparar a terapêutica entre adultos e população pediátrica.
- Avaliar o custo-benefício da medicação.
- Analisar o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes.

1.2 JUSTIFICATIVA

A prevalência da asma vem aumentando com o passar das décadas assumindo a posição de doença crônica que mais atinge a população pediátrica. Mesmo que existam múltiplas opções de tratamento, ainda existe um grupo que apresenta resistência aos mais utilizados, caracterizando a asma de difícil controle. Desta forma, objetiva-se realizar uma revisão do assunto, demonstrando a importância da existência dessa nova terapia com uso de omalizumab e de que forma os pacientes evoluem e se comportam na literatura existente.

2 METODOLOGIA

Realizou-se a busca de dados deste trabalho consultando a bases de dados: MEDLINE/PUBMED (Literatura Internacional em Ciências da Saúde). Através do canal de busca MESH, utilizaram-se os termos "omalizumab" e "asthma". Os artigos foram filtrados para publicações nos últimos cinco anos e que abrangessem a idade do nascimento aos 18 anos. Foram encontrados 60 artigos, dos quais foram excluídos aqueles que realizavam sua avaliação a partir de 12 anos, os que não se adequavam ao assunto proposto e aqueles que se classificaram como editoriais, restando, enfim, 25 artigos. Destes, apenas 17 estavam disponíveis para acesso. Os artigos foram classificados quanto ao tipo de estudo, ressaltando o que havia de mais relevante em cada trabalho, e comparando sua eficácia na faixa etária infanto-juvenil e se demonstrou alguma diferença em estudos específicos para adultos.

3 RESULTADOS

A distribuição do tipo dos manuscritos é descrita na Tabela 1 e a síntese dos resultados na Tabela 2. A Tabela 3 evidencia a eficácia do medicamento na faixa etária pediátrica. A Tabela 4 relata as diferenças encontradas em relação à faixa adulta apresentada em cada estudo.

Tabela 1: Tipos de artigo sobre uso de Omalizumab em crianças no período de 2010 a 2015.

Tipo de Artigo	PUBMED
Estudo Coorte	01
Ensaio Clínico	04
Artigo de Revisão	07
Revisão Sistemática	01
Relato de caso	04

Tabela 2: Principais resultados dos manuscritos sobre uso de omalizumab em pacientes pediátricos no período de 2010-2015 na base de dados MEDLINE/PUBMED.

Norman G, et al. ¹	A quantidade de dados em crianças era limitada. Efeito benéfico: sintomatologia, o uso de cuidados de emergência, qualidade de vida e FEV1 (forced expiratory volume in one second). Custo-eficácia ruim. Os efeitos adversos do corticoide sistêmico representam um custo que pode persistir para além da duração do tratamento.
Normansell R, et al. ²	Eficaz e seguro na asma moderada a grave não controlada. Não está claro se justifica o custo. O efeito em valores extremos de IgE não foram avaliados. Não há comparação direta com outros medicamentos de controle.
Neffen H, et al. ³	Redução do número de exacerbações,

Walker S, et al. ⁴	hospitalizações, medicação de resgate e necessidade de corticosteroides orais. Diminuição progressiva da dose de corticosteroides inalatórios. Nenhum benefício estatisticamente significativo foi registrado no uso de omalizumab em exacerbações que exigiam internação. A redução no número absoluto das exacerbações, queda da mortalidade e melhoria da qualidade de vida é baixa, ao passo que o custo adicional de tratamento é alto.
Brodie M, et al. ⁵	Melhora na qualidade de vida e redução do uso de corticóide oral em todas as faixas etárias.
Hill DA, et al. ⁶	Frequências e números de basófilos circulantes em crianças asmáticas foram reduzidos, juntamente de melhor controle da asma.
Baena-Cagnani CE, et al. ⁷	Benéfico em várias condições mediadas por IgE (asma, rinite alérgica, anafilaxia, alergia alimentar, dermatite atópica e urticária crônica). Alguns estudos têm mostrado um aumento inicial do IgE e outros o oposto.
Fried AJ, et al. ⁸	Reduz exacerbações. O desenvolvimento de agentes com maior afinidade por IgE pode ser necessária para outras atopias. O uso em alergias alimentares está sendo especulado.
Sorkness CA, et al. ⁹	Eficaz em doença grave e moderada. Pacientes mais susceptíveis de se beneficiar: óxido nítrico exalado alto, eosinófilos no sangue, e IMC elevados.
Steiß JO, et al. ¹⁰	Queda no nível de IgE sérico, acompanhado de melhora clínica. Os pacientes têm permanecido longos períodos sem crises após o término do tratamento. Não satisfatório para dermatite atópica.
Robison PD, et al. ¹¹	Faixa etária pediátrica: essa intervenção oferece potencial único de prevenir e modificar a

	fisiopatologia da doença.
Deschildre A, et al. ¹²	Eficaz para crianças com asma alérgica grave.
Burch J, et al. ¹³	Não deve ser rotineiramente fornecido para o tratamento de asma alérgica persistente grave em crianças de 6-11 anos devido à relação custo-efetividade. Pode ser uma alternativa eficaz aos corticosteróides orais.
Rizk C, et al. ¹⁴	Pacientes em corticoterapia crônica desenvolveram efeitos colaterais, como insuficiência renal e diminuição de massa óssea. O uso de omalizumab oferece melhoras.
Pite H, et al. ¹⁵	Melhora dos marcadores físicos e biológicos da asma e rinite, sem alteração no exantema. Dor à injeção foi o único efeito colateral imediato registrado.
Kao SL, et al. ¹⁶	Th1, Th2, e algumas citocinas pró-inflamatórias, não apresentaram alterações significativas. Houve melhora clínica e dos parâmetros respiratórios. Os níveis de IgE sérico diminuíram, porém o IgE total aumentou.
Busse WW, et al. ¹⁷	Melhora clínica, diminuição de exacerbações e de picos sazonais.

Tabela 3: Eficácia do uso de omalizumab na faixa etária pediátrica.

Identificação	Eficácia na faixa etária
Norman G, et. al. ¹	Sim
Normansell R, et.al. ²	Sim
Neffen H, et al. ³	Sim
Walker S, et al. ⁴	Pouco eficaz
Brodlie M, et al. ⁵	Sim
Hill DA, et al. ⁶	Sim
Baena-Cagnani CE, et. al. ⁷	Sim

Fried AJ, et al. ⁸	Sim
Sorkness CA, et al. ⁹	Sim
Steiß JO, et al. ¹⁰	Sim
Robison PD, et al. ¹¹	Sim
Deschildre A, et al. ¹²	Sim
Burch J, et al. ¹³	Sim
Rizk C, et al. ¹⁴	Sim
Pite H, et al. ¹⁵	Sim
Kao SL, et al. ¹⁶	Sim
Busse WW, et al. ¹⁷	Sim

Tabela 4: Diferenças no uso do omalizumab entre as faixas etárias pediátrica e adulta.

Identificação	Diferenças entre as faixas adulta e pediátrica
Norman G, et al. ¹	A evidência da segurança da droga é bem limitada na faixa etária pediátrica.
Normansell R, et al. ²	A dose de corticoide inalado reduziu em 100% nos pacientes tratados em comparação com o placebo, enquanto na faixa adulta a redução não foi tão significativa.
Neffen H, et al. ³	Não são apontadas diferenças nas faixas etárias nesse estudo. Porém ele enfatiza a indicação para uso apenas em maiores de seis anos.
Walker S, et al. ⁴	O estudo evidenciou uma taxa de mortalidade por exacerbação grave (que necessita de internação) significativamente menor em crianças menores de 12 anos, tendo seu índice mais evidente em adultos maiores de 45 anos.
Brodlie M, et al. ⁵	Não foi encontrada diferença entre os grupos abaixo e acima de 12 anos quanto à melhoria da qualidade de vida e a redução do uso de corticoide.

Hill DA, et al. ⁶	Não foi reconhecida, na faixa etária, a queda em basófilos, talvez pela diferença entre as populações, ou pelo desenho do estudo, ou novos níqueis de cor de citometria.
Baena-Cagnani CE, et. Al. ⁷	Pode ter um efeito sobre o processo de remodelação encontrado na asma. A redução das exacerbações clinicamente significativas foi baixa e o custo alto, não devendo ser rotineiramente fornecida para o tratamento de asma alérgica persistente grave em crianças de 6-11 anos.
Fried AJ, et al. ⁸	A redução do uso de corticoides inalados em crianças e adolescentes que necessitam de uso de longa duração, com doses acima do desejável, é um dos efeitos benéficos do omalizumab que mais se destaca.
Sorkness CA, et al. ⁹	Mais eficaz na redução das exacerbações por idade em crianças de 12 anos ou mais, mas não há diferenças correspondentes observadas em efeito de dose do corticoide inalatório ou sintoma de acordo com a idade.
Steiß JO, et al. ¹⁰	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.
Robison PD, et. al. ¹¹	A intervenção nessa faixa etária oferece potencial único de prevenir e modificar a fisiopatologia da doença.
Deschildre A, et al. ¹²	O único modificador de efeito observado para a resposta ao omalizumab foi a idade (ou seja, a idade menor que 12 anos, foi associada a um melhor controle).
Burch J, et al. ¹³	Mesmo não sendo indicado rotineiramente na faixa de 6-11 anos, os pais têm o direito de continuar o tratamento.

Rizk C, et al. ¹⁴	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.
Pite H, et al. ¹⁵	A diminuição da função pulmonar não é um critério necessário para decidir por terapia com omalizumab nessa faixa etária, ao contrário dos adultos.
Kao SL, et al. ¹⁶	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.
Busse WW, et al. ¹⁷	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.

4 DISCUSSÃO

O tratamento inicial se baseia em corticoide inalatório e drogas broncodilatadoras de ação prolongada ou antileucotrienos em dose otimizada. Quando a dificuldade de controle da doença permanece, a corticoterapia oral deve ser considerada ou outras terapias imunossupressoras, apesar de seus inúmeros efeitos colaterais.^{1 2 3} Devido ao desconforto do uso de corticóides orais, outras drogas estão em estudo.

O uso de antibióticos macrolídeos na asma neutrofílica em adultos apresentou boa segurança. Já a ciclosporina, metotrexate e imunoglobulina intravenosa mostraram-se pouco eficazes.³ O uso do omalizumab se mostrou eficaz de alguma forma em todos os manuscritos revisados nesse estudo. Outros anticorpos monoclonais como: anti IL5, Anti IL9, Anti TNF tiveram sua eficácia variável em adultos e não há estudos que envolvam a faixa etária pediátrica.³

O mecanismo de ação dessas novas drogas em estudo envolvem o bloqueio de interleucinas e IgE, os quais estão envolvidos na fisiopatologia da asma alérgica, uma vez que os basófilos influenciam o início e a progressão da inflamação alérgica, sugere-se que este pode ser um mecanismo de atuação das novas terapêuticas.⁶

O omalizumab se trata de um anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da asma alérgica. O uso da droga foi liberado nos Estados Unidos em 2003 para pacientes com asma persistente grave acima de 12 anos, que não obtiveram controle com dose otimizada de corticoides inalatórios. Já a Agência Europeia de Medicina liberou o uso para crianças acima de seis anos no ano de 2005.²

A forma de administração é subcutânea, e a dose calculada de acordo com o índice de massa corporal.² Seu mecanismo de ação, esquematizado na figura 1, se encontra no bloqueio da interação entre o IgE e seu receptor de alta afinidade presentes na superfície de basófilos e mastócitos^{2 6 7}. Assim, a terapêutica reduz os níveis de IgE sérico e de seus receptores (FceRI) nos basófilos, bem como sua afinidade por eles.

O bloqueio da cascata alérgica impede a liberação de citocinas, histamina, triptase e metabólitos de ácido aracdônico, dessa forma, contendo o processo alérgico que se

desenvolveria por uma combinação de fatores genéticos e ambientais.⁷ Diante de tal fato, preserva-se as demais medidas de abordagem mesmo em uso da medicação.

Dados de como a medicação atua nos basófilos circulantes ainda são imprecisos, e divergem de certa forma. Hill DA em seu estudo, por exemplo, encontrou uma redução dos níveis de basófilos, o que contribui para melhor entendimento da fisiopatologia da asma e de seu mecanismo de ação.⁶ Entretanto, esta redução não se comportou da mesma forma em todos os pacientes, podendo evidenciar uma possível população que apresentará falha terapêutica futura ou apenas uma inconsistência do estudo, que de certa forma limita nossas interpretações pela ausência de grupo placebo.

Ainda que os níveis de IgE se mostrem como um bom preditor para os sintomas clínicos, há evidências de pacientes com níveis normais ou reduzidos de IgE sérico cuja resposta foi satisfatória ao uso de omalizumab, o que nos leva a crer que mais estudos são necessários a fim de elucidar o comportamento dessa molécula em asmáticos.²

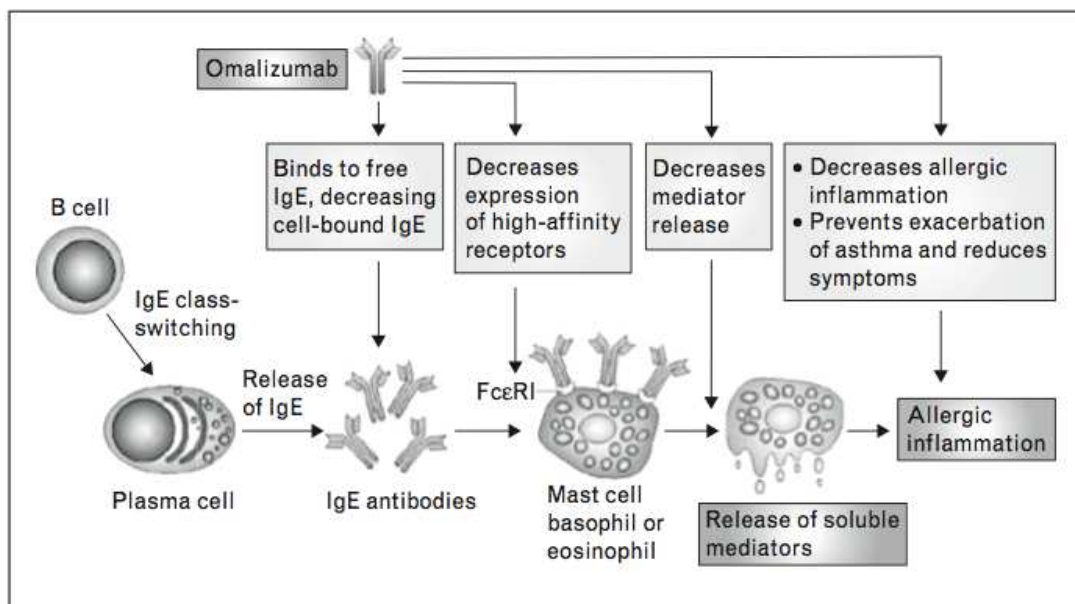


Figura 1: Mecanismo de ação do Omalizumab: (I) liga-se a molécula de IgE livre, (II) reduz a expressão de receptores de IgE, e (III) a liberação de mediadores químicos.⁷

Na maioria dos estudos o omalizumab se mostrou eficaz para o tratamento da asma de difícil controle na faixa etária proposta, com exceção da pesquisa de Walker S, à

qual obteve resultados que não demonstraram uma eficácia estatisticamente importante em casos de exacerbações clinicamente significativas.⁴ Em seu estudo, o mesmo concluiu que houve uma pequena redução no número absoluto de exacerbações, assim como pequena melhora na qualidade de vida (de acordo com questionário proposto e validado) e na queda do índice de mortalidade. Da mesma forma, a redução de sintomas diários não foi evidenciada, assim como a de corticoterapia inalatória. Logo, o alto custo dispendido no novo tratamento não se justificaria.⁴

Foi abordado o fato de que efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos.⁴ Contudo, o estudo de Walker S abordou uma pequena amostra, dos quais muitos dos indivíduos não estavam recebendo a terapia indicada como ótima. Ainda assim, este estudo se equipara aos outros quando reconhece os benefícios da redução da corticoterapia oral naqueles que faziam uso constante ou que a mesma era insuficiente.

Diferentes manuscritos evidenciam que o número de exacerbações, hospitalizações e visitas ao médico não programadas reduziu nos pacientes em tratamento com omalizumab. Nota-se, também, diminuição do uso de medicações de alívio e da necessidade do uso de corticoides orais.^{1 3 5 8 10 12 16 17}

O uso de corticoides inalatórios também foi progressivamente reduzido para obtenção do controle adequado da doença.³ Esses dados, entretanto, precisam ser avaliados com cautela, uma vez que a população estudada é pequena e alguns pacientes se encontravam sem controle e com acompanhamento insuficiente em determinados grupos. Poucos dos estudos tiveram o cuidado de ao separar amostra ter a certeza de que a terapia proposta anteriormente foi bem efetuada, por exemplo, deixando de relatar se as medidas ambientais foram bem aplicadas e se a medicação está sendo administrada de forma correta.

Quanto à corticoterapia oral, os estudos revisados compartilham a mesma opinião: o omalizumab reduz tanto a dose quanto a frequência da necessidade do seu uso. Brodlye M enfatiza uma redução de 15mg em média na dose diária de corticoide oral ou até erradicação do seu uso no tratamento da asma de difícil controle.⁵ Além disso, pacientes em uso de omalizumab têm permanecido longos períodos sem

crises após o término do tratamento, logo abolindo a necessidade de medicação de alívio.¹⁰

Assim, a redução da terapêutica com corticoterapia oral tem efeito valioso ao eliminar os efeitos colaterais proporcionados pelo mesmo. Entre eles destacam-se a hipertensão, fácies cushingóides, supressão de suprarenal, miopatia, restrição de crescimento, obesidade, hipercolesterolemia, osteopenia e catarata.⁵

Vale ressaltar que a adição de omalizumab é a única intervenção terapêutica que tem melhorado o controle da asma alérgica grave que não responde ao tratamento combinado, com doses elevadas de corticosteroides inalados, anterior ao uso de corticosteroides sistêmicos combinados, ou não, com outros medicamentos controladores.³ Este fato corrobora para necessidade de conhecimento teórico e da prática clínica pelo pediatra ao usar esta medicação para as crianças que realmente necessitam.

Mais um efeito benéfico importante do uso de omalizumab é sua atuação reduzindo as exacerbações sazonais da asma.¹⁷ Os pacientes que utilizam o medicamento em questão apresentaram um número reduzido de exacerbações nas estações climáticas propícias à estes eventos. Geralmente os picos de exacerbação da asma acontecem durante a primavera e outono, sendo o verão a estação com menos episódios.¹⁷

Outro fato que chama atenção a favor do uso da terapia com omalizumab foi enfatizado por Fried AJ, que afirma, no geral, uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes.⁸

Com a finalidade de diagnosticar e acompanhar a patologia estudada, utiliza-se comumente a espirometria. Um dos principais dados a ser avaliado é o valor do FEV₁, que mede a função pulmonar em porcentagem. No caso de fluxo inferior a 60%, a asma é considerada severa, mas valores inferiores a 80% já demonstram função pulmonar reduzida.¹ Este parâmetro apresenta melhora significativa nos valores em pacientes em tratamento com omalizumab.¹ ¹⁶ Tais resultados foram mais comumente observados em adultos do que em crianças, fato facilmente explicável devido as limitações do exame que é de difícil realização na faixa etária pediátrica, uma vez que necessita que o paciente siga os comandos do profissional

que o realiza. Por isso, a diminuição da função pulmonar não é um critério aplicável à faixa etária pediátrica para indicar o uso do medicamento, assim como é na faixa adulta.¹⁵

Por outro lado, existem divergências quanto à melhora dos parâmetros encontrados na espirometria. Fried AJ cita que especificamente os valores de FEV1 e de pico de fluxo expiratório não foram alterados em pacientes em uso de omalizumab, e conseqüentemente a função pulmonar.⁸ Essa afirmativa é confirmada por Busse WW que diz que apesar da melhora clínica e da redução do uso de outros medicamentos, a função pulmonar dos pacientes não melhorou.¹⁷ Contudo, o estudo não especifica como esse dado foi obtido.

O uso de omalizumab se mostrou vantajoso também no tratamento de outras doenças, destacando-se a rinite alérgica. Todavia, há evidências da eficácia da terapia em pólipos nasais, fibrose cística, dermatite atópica, urticária crônica espontânea, alergia alimentar e anafilaxia. Demonstrando, assim, melhora na qualidade de vida, redução da sintomatologia e da necessidade de medicações de alívio.^{7 8} Vale lembrar que sua aplicação se baseia na falha de outras medidas terapêuticas já existentes. Os estudos ainda estão em fase inicial nesse aspecto, e as informações são escassas e insuficientes para sua indicação exata.

Ao comparar a terapêutica entre as faixas etárias, notamos uma redução na dose de corticoides inalados em 100% dos casos na faixa pediátrica, enquanto na adulta não se obteve dados tão significativos.² O potencial da droga em agir no processo de remodelamento pulmonar promovido pela asma vem sendo estudado, criando, dessa forma, um potencial único de prevenir e modificar a fisiopatologia da doença.⁷
¹¹ Outro dado relevante encontrado é o melhor controle da doença e taxa reduzida de mortalidade em crianças menores de 12 anos.^{4 12}

Apesar dos inúmeros benefícios encontrados, muitos estudos apontam que as vantagens não são suficientes para justificar o alto custo do uso de omalizumab.^{1 2 4}
^{10 13} Referida terapia beneficia uma pequena população de forma importante, por isso, a indicação deve ser precisa. Porém, os estudos que tem por base o efeito a longo prazo ainda estão sendo desenvolvidos, e assim, estes efeitos podem influenciar nos critérios para indicar o uso do medicamento.

5 CONCLUSÃO

O omalizumab é uma droga eficaz e segura na asma moderada a grave não controlada, contudo estudos na população pediátrica permanecem incipientes de acordo com a literatura revisada.

É consenso que o uso desta nova terapêutica reduz as exacerbações em frequência e gravidade, diminuindo desta forma o número de internações. Contudo, devido à pequena população envolvida e alto custo da droga, sua indicação permanece dúbia na faixa etária pediátrica.

Vale ressaltar que a necessidade de corticoterapia oral reduziu significativamente, interferindo diretamente na qualidade de vida ao diminuir os inúmeros efeitos colaterais deste medicamento. Alguns estudos também apontaram a redução de corticoides inalatórios. Logo, este é um benefício a ser considerado.

Em termos de ganho de qualidade de vida é indiscutível que ao minimizar a procura por serviços de emergência e necessidade de internação a mesma sobe em termos consideráveis, aumentando, assim, a frequência escolar, e melhorando o desempenho nas atividades diárias.

O omalizumab foi mais eficaz em atuar na queda do número de exacerbações na faixa etária pediátrica, onde o índice de mortalidade é menor. Entretanto, especula-se o seu envolvimento em reduzir o remodelamento pulmonar. Assim sendo, intervir nesse momento pode ser essencial para prevenir e modificar a fisiopatologia da asma persistente grave.

Dessa forma, devido aos benefícios significativos que esta droga pode oferecer e diante aos bons resultados já colhidos, sugere que sejam mantidas as pesquisas nesse âmbito, envolvendo a população pediátrica, e que se desenvolvam estudos de longo prazo, randomizados e com placebo. Assim, as dúvidas ainda existentes poderão ser analisadas e o efeito a longo prazo estudado.

REFERÊNCIAS

1. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52).
2. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4.
3. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, et al. Asma De Difícil Control En Niños Y Adolescentes Estrategias Diagnóstico-Terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; (72): 403-413.
4. Walker S, Burch J, McKenna C, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6–11 years. *Health Technology Assessment* 2011; (15) 13-21.
5. Brodlie M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* (2012).
6. Hill DA, Siracusa MC, Ruyman KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy* 2014; 69: 674–677.
7. Baena-Cagnani CE, Gomez RM. Therapy with omalizumab in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014, 14:149 – 154
8. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics* 2010, 22:758–764.
9. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;163–71.

10. Steiß JO, Schmidt A, Nahrlich L, et al. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc*, 2012; (33) 77-81.
11. Robison PD, Asperen PV. Newer Treatments in the Management of Pediatric Asthma. *Pediatric Drugs* 2013; 291-301 (15).
12. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on Omalizumab in Children With Severe Allergic Asthma: A 1-Year Real Life Survey. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1224–1233.
13. Burch J, Griffin S, McKenna C, et al. Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Allergic Asthma in Children Aged 6–11 Years. *Pharmacoeconomics* 2012; 30 (11) 991-1004.
14. Rizk C, Ring A, Santucci S, et al. Omalizumab treatment in a child with severe asthma and multiple steroid-induced morbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; (109) 220–227.
15. Pite H, Gaspar A, Paiva M, et al. Omalizumab under 12 years old: Real-life practice. *J. aler.*, 2012; 133-136.
16. Kao SL, Yu HR, Kuo HC, et al. Higher levels of soluble Fas ligand and transforming growth factor- β after omalizumab treatment: A case report. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2012; (45) 69-71.
17. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.