

## Asma persistente grave com resposta ao uso *off label* de omalizumabe, não obstante a IgE sérica total ser alta ou baixa

Severe persistent asthma responsive to off-label use of omalizumab despite high and low levels of total serum IgE

Nobuhiro Asai, Yoshihiro Ohkuni, Akina Komatsu,  
Ryo Matsunuma, Kei Nakashima, Norihiro Kaneko

Apresentamos aqui dois casos de pacientes com asma persistente grave. Havia uma diferença entre os dois pacientes no que tange à IgE sérica total: em um deles, os níveis estavam muito altos, ao passo que no outro, estavam muito baixos. Embora a IgE sérica total não estivesse na faixa recomendada em nenhum dos dois casos, optamos por tratar ambos com omalizumabe. Os dois pacientes responderam bem ao tratamento, e nenhum deles apresentou efeitos colaterais relacionados ao omalizumabe.

O primeiro caso (Caso 1) tratava-se de uma mulher de 75 anos que procurou nosso hospital para avaliação da asma. Sua asma estava mal controlada, não obstante a politerapia com salmeterol (100 µg/dia), fluticasona (1.000 µg/dia), ciclesonida (200 µg/dia), tiotrópio (18 µg/dia), montelucaste (10 mg/dia), fexofenadina (60 mg/dia) e teofilina (200 mg/dia). Como mostra a Tabela 1, a pontuação da paciente no *asthma control test* (ACT, teste de controle da asma) realizado na avaliação inicial foi 7. A paciente apresentava IgE sérica total de 1.149 UI/mL e positividade para IgE específica para poeira doméstica e ácaros. No ano anterior, apresentara inúmeras exacerbações da asma, que resultaram em 7 atendimentos de emergência e 6 internações hospitalares. Com o consentimento da paciente, decidimos iniciar o tratamento com omalizumabe embora sua IgE sérica total estivesse bem acima do valor de corte recomendado, que é de 700. O omalizumabe (300 mg/kg de peso corporal) foi administrado a cada duas semanas, durante 16 semanas. Determinou-se que a dose seria idêntica àquela que seria dada com base no nível elevado de IgE sérica. A paciente relatou melhora imediata em sua qualidade de vida (após a primeira dose), e sua pontuação no ACT subiu para 25 (a pontuação máxima). Houve também melhora no PFE e no VEF<sub>1</sub> (Tabela 2). Portanto, consideramos que a paciente respondeu ao tratamento com omalizumabe, e o tratamento foi considerado definitivamente

eficaz. A partir de então, a paciente foi mantida em tratamento com omalizumabe (150 mg/kg a cada 4 semanas). Durante o tratamento com omalizumabe, a paciente não apresentou exacerbações da asma nem necessitou de atendimento de emergência, e sua qualidade de vida permaneceu satisfatória (Tabela 2).

O segundo caso (Caso 2) tratava-se de uma mulher de 50 anos que estava em acompanhamento ambulatorial desde os 20 anos de idade. Ela também estava em politerapia: salmeterol (100 µg/dia); fluticasona (1.000 µg/dia); montelucaste (10 mg/dia); e teofilina (400 mg/dia). Entretanto, sua asma estava mal controlada, e sua pontuação no ACT realizado na avaliação inicial foi 13 (Tabela 1). Sua IgE sérica total estava muito baixa (20 UI/mL). Fora submetida à ventilação mecânica duas vezes devido à exacerbação grave da asma e recebeu medicação de resgate (corticosteroides intravenosos e aminofilina). Durante o ano anterior, procurara atendimento de emergência uma vez a cada duas semanas. A paciente consentiu com o uso *off label* de omalizumabe, e o medicamento foi portanto administrado (150 mg/kg de peso corporal) a cada quatro semanas. Determinou-se que a dose seria idêntica àquela que seria dada com base no nível baixo de IgE sérica total. Após a dose inicial de omalizumabe, sua pontuação no ACT também subiu para 25. Ao compararmos o ano anterior com os 9 meses de acompanhamento (Tabela 2), constatamos que as exacerbações da asma, os atendimentos de emergência e as internações hospitalares diminuíram sobremaneira (de 3 para 0, de 22 para 1 e de 3 para 0, respectivamente). Assim como fizemos no Caso 1, a partir de então mantivemos a paciente em tratamento com omalizumabe (150 mg/kg a cada 4 semanas). Sua asma permaneceu sob controle, e, portanto, a teofilina foi suspensa. Após o tratamento, houve melhora no PFE e no VEF<sub>1</sub>, comparável àquela observada no Caso 1 (Tabela 2). A paciente em

questão também respondeu bem ao tratamento com omalizumabe, não obstante sua baixa IgE sérica total antes do tratamento.

Ensaio clínico têm demonstrado que o acréscimo de omalizumabe à terapia-padrão para asma reduz as exacerbações e os atendimentos de emergência, com concomitante melhora no controle da asma e na qualidade de vida, em pacientes com asma persistente grave.<sup>(1)</sup> O acréscimo de omalizumabe é indicado para pacientes com IgE sérica total basal de 30-700 UI/mL, e o medicamento é administrado a cada duas ou quatro semanas em doses determinadas com base no peso corporal e nos níveis séricos de IgE total antes do tratamento.<sup>(2)</sup> Na verdade, há muitos indivíduos com asma persistente grave que, não obstante o tratamento com altas doses de corticosteroides e  $\beta_2$ -agonistas inalatórios, apresentam IgE sérica total baixa ou alta.

Uma subanálise de dados provenientes de um grande estudo multicêntrico demonstrou que o omalizumabe é menos benéfico para pacientes com IgE sérica total de 0-75 UI/mL, mesmo para

aqueles com positividade para IgE específica para alérgeno perene.<sup>(3)</sup> Baixos níveis séricos de IgE total podem ser causados por tratamento a longo prazo com corticosteroides orais ou por produção local de IgE no trato respiratório inferior apenas, como se observa na asma não atópica.<sup>(4)</sup> Humbert et al. demonstraram que a IgE total tende a diminuir com a idade em indivíduos com asma não atópica.<sup>(5)</sup> Alguns autores questionaram a existência da asma não atópica e sugeriram que a asma sempre tem um componente de dependência da IgE.<sup>(5-7)</sup> Se os testes para IgE sérica específica forem negativos, testes como o teste cutâneo de puntura e o teste de contato, que são mais sensíveis que os testes para IgE sérica específica, podem ser utilizados.<sup>(8)</sup> A IgE específica classe 3-5 pelo *radioallergosorbent test* (RAST, teste radioalergoabsorvente) é um fator causal de reações alérgicas. Por outro lado, a IgE classe 1 e a IgE classe 2 pelo RAST nem sempre estão relacionadas a alergia. Acreditamos que a classificação do RAST não é confiável

**Tabela 1** – Características dos pacientes, resultados dos testes laboratoriais e achados do teste alérgico cutâneo.

| Variável                         | Caso 1             | Caso 2             |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Dados antropométricos            |                    |                    |
| Altura, cm                       | 150,7              | 153,5              |
| Peso, kg                         | 62,0               | 45,6               |
| Hematologia                      |                    |                    |
| Leucócitos, células/ $\mu$ L     | 12.600             | 9.200              |
| Neutrófilos, %                   | 68,0               | 58,4               |
| Linfócitos, %                    | 20,0               | 24,0               |
| Eosinófilos, %                   | 8,0                | 13,1               |
| Basófilos, %                     | 0,0                | 1,0                |
| Hemácias, células/ $\mu$ L       | $405 \times 10^4$  | $519 \times 10^4$  |
| Hemoglobina, g/dL                | 12,8               | 14,8               |
| Hematócrito, %                   | 38,5               | 44,2               |
| Plaquetas, células/ $\mu$ L      | $26,9 \times 10^4$ | $21,5 \times 10^4$ |
| IgE total, UI/mL                 | 1.149              | 20                 |
| IgE específica, classe pelo RAST |                    |                    |
| Cedro japonês                    | 0                  | 3                  |
| Cipreste japonês                 | 0                  | 0                  |
| Pelo de gato                     | 0                  | 1                  |
| Pelo de cão                      | 0                  | 0                  |
| Poeira doméstica 1               | 3                  | 2                  |
| Poeira doméstica 2               | 3                  | 3                  |
| Ácaros 1                         | 3                  | 2                  |
| Ácaros 2                         | 3                  | 3                  |
| <i>Aspergillus</i> sp.           | 0                  | 1                  |
| <i>Candida</i> sp.               | 0                  | 1                  |

RAST: *radioallergosorbent test* (teste radioalergoabsorvente).

**Tabela 2** – Pontuação no *asthma control test* (teste de controle de asma) e achados espirométricos, antes e depois do tratamento com omalizumabe associado, bem como comparação entre a frequência de eventos relacionados à asma antes e depois do tratamento.

| Variável                                    | Caso 1 | Caso 2 |
|---|--------|--------|
| <i>Teste de controle de asma, pontuação</i> |        |        |
| Pré-tratamento                              | 7      | 13     |
| Pós-tratamento                              | 25     | 23     |
| PFE, L/min                                  |        |        |
| Pré-tratamento                              | 197,0  | 150,0  |
| Pós-tratamento                              | 317,4  | 220,0  |
| VEF <sub>1</sub> , L                        |        |        |
| Pré-tratamento                              | 0,94   | 1,21   |
| Pós-tratamento                              | 1,23   | 1,54   |
| VEF <sub>1</sub> , %                        |        |        |
| Pré-tratamento                              | 52,51  | 64,40  |
| Pós-tratamento                              | 57,74  | 82,80  |
| Atendimentos de emergência, n               |        |        |
| Ano anterior                                | 9      | 22     |
| Durante o tratamento                        | 0      | 1      |
| Crises graves, n                            |        |        |
| Ano anterior                                | 7      | 3      |
| Durante o tratamento                        | 0      | 0      |
| Aplicações intravenosas de betametasona, n  |        |        |
| Ano anterior                                | 8      | 11     |
| Durante o tratamento                        | 0      | 0      |
| Internações hospitalares, n                 |        |        |
| Ano anterior                                | 7      | 3      |
| Durante o tratamento                        | 0      | 0      |

o suficiente para que seja o fator decisivo na escolha de tratar um portador de asma com omalizumabe. Além disso, a IgE sérica total nem sempre reflete a gravidade ou a atividade da asma. Portanto, é possível que alguns pacientes com asma persistente grave e IgE sérica total fora da faixa de 30-700 UI/mL respondam ao tratamento com omalizumabe, como ocorreu nos dois casos apresentados aqui.

O aumento das despesas médicas é um dos mais difíceis problemas de saúde pública em todos os países. Embora o omalizumabe seja um medicamento caro, a análise de custo-efetividade demonstrou que o medicamento é custo-efetivo em pacientes com asma persistente grave.<sup>(2)</sup> Em ambos os casos apresentados aqui, as pacientes melhoraram sobremaneira e obteve-se bom controle da asma. As exacerbações da asma e as internações hospitalares diminuíram de forma significativa tanto no Caso 1 como no Caso 2. Após terem sido tratadas com omalizumabe, ambas as pacientes obtiveram pontuação muito maior no ACT. Além disso, as avaliações revelaram que, desde então, nenhuma das duas necessitou de corticosteroides orais para reduzir

as exacerbações da asma. A corticoterapia oral de manutenção é frequentemente recomendada para controlar a asma em pacientes com asma persistente grave. Entretanto, o uso regular de corticosteroide oral está associado a efeitos colaterais sistêmicos significativos, incluindo catarata, hiperglicemia em indivíduos sem diabetes, osteoporose, acne, aumento de peso, distúrbios do sono e transtornos do humor.<sup>(9)</sup> O omalizumabe pode também diminuir a necessidade de uso de corticosteroides orais de resgate e manutenção, conforme demonstrado previamente.<sup>(10)</sup>

Em conclusão, o omalizumabe pode ser útil em pacientes com asma persistente grave que permanece descontrolada não obstante a politerapia, mesmo quando a IgE sérica total é maior ou menor que a faixa recomendada de 30-700 UI/mL e não há IgE específica. Levando em conta as despesas médicas e a custo-efetividade, o médico é quem deve decidir se determinado paciente responderá ao tratamento com omalizumabe e se deverá permanecer em tratamento com a droga.

**Nobuhiro Asai**

**Residente, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

**Yoshihiro Ohkuni**

**Chefe, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

**Akina Komatsu**

**Residente, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

**Ryo Matsunuma**

**Residente, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

**Kei Nakashima**

**Residente, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

**Norihiro Kaneko**

**Chefe, Kameda Medical Center,  
Kamogawa, Japão**

## **Referências**

1. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-8.
2. Price D. The use of omalizumab in asthma. *Prim Care Respir J*. 2008;17(2):62-72.
3. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007;101(7):1483-92.
4. Thompson PJ, Misso NL, Woods J. Omalizumab (Xolair) in patients with steroid-resistant asthma: lessons to be learnt. *Respirology*. 2007;12 Suppl 3:S29-34; discussion S45-7.
5. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today*. 1999;20(11):528-33.
6. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7.
7. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71.
8. Motojima S. Detection of allergen in respiratory allergy [Article in Japanese]. *Arerugi*. 2008;57(6):693-8.
9. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):420-6.
10. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielens A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010;104(9):1381-5.