



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Omalizumab na Prática Clínica Estudo de Casos

Cátia Filipa Gomes Canelas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor José Manuel Silva

Covilhã, Maio de 2011

Ao meu avô, Hermínio.

*Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,
Mas não esqueço de que a minha vida
É a maior empresa do mundo...
E que posso evitar que ela vá à falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver
Apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e
Se tornar um autor da própria história...
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
Um oásis no recôndito da sua alma...
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo.
É ter coragem para ouvir um “Não”!!!
É ter segurança para receber uma crítica,
Mesmo que injusta...*

*Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Não podia deixar de começar por agradecer aos meus pais, à minha irmã e a toda a minha família, pelo apoio incondicional, por nunca deixarem de acreditar em mim, por estarem presentes em todos os momentos da minha vida, por serem o pilar que me sustenta e por me por me ter ensinado a importância do “sonho”, da aprendizagem, do trabalho árduo e da persistência.

Ao meu orientador, Dr. José Silva, pelo exemplo como pessoa e como médico e por toda a disponibilidade e dedicação que teve comigo e com este trabalho. Acima de tudo, bem-haja por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse e gosto pelo exercício da Medicina.

Ao João, o meu porto seguro, pelo amor, pela compreensão, pelo apoio constante, por tudo o que representa para mim e pela ajuda e dedicação preciosas neste trabalho.

Ao Rui, pela amizade.

À Ana, à Graça, à Juliana, à Rita e à Tatiana pela partilha da experiência, pela amizade e por terem tornado este 6 anos tão felizes e tão preciosos. O melhor que levo desta cidade que aprendi a gostar, a Covilhã.

À Inês, ao Joel e ao Pedro em primeiro lugar pela amizade, pela paciência em me ouvirem tantas vezes falar neste trabalho, pela alegria constante, por tornarem os meus sábados à noite ainda mais especiais, por respirarem o mesmo “oxigénio” que eu, a musica.

A todos os que contribuíram para a minha formação como pessoa e como profissional. Destaco o Dr. Miguel Castelo Branco pelo admirável exemplo, como ser humano, como médico e como presidente da instituição que me formou.

Ao meu avô Hermínio a quem dedico este trabalho, pois apesar de já não estar aqui comigo, continua a ser o exemplo que quero seguir; por representar força e esperança, por saber como o meu sucesso o deixaria feliz, por me ter deixado a mãe admirável que tenho e por ter educado e amado de forma incondicional uma das pessoas mais importantes da minha vida, a minha irmã.

Resumo

Introdução: A forma mais comum de asma é a asma alérgica ou extrínseca, que se caracteriza pela produção aumentada de anticorpos IgE, em resposta ao contacto com alérgenos. Dos doentes com asma persistente grave, que representam 10% dos pacientes com asma, cerca de 5% não estão controlados, apesar da terapêutica do degrau 4. As orientações de 2009 do *Global Initiative for Asthma* (GINA), incluem estes doentes (com asma no estágio 4 e não estão controlados) num novo estágio, o estágio 5. E é este grupo de doentes que representa o verdadeiro desafio clínico, pois representam uma necessidade médica não satisfeita, que acarreta pesadas implicações. Destas são de destacar a elevada morbidade e mortalidade, custos económicos consideráveis e diminuição da qualidade de vida dos doentes. Em 2004, uma nova opção terapêutica foi aprovada pelo GINA, para o tratamento dos doentes com asma persistente grave não controlada. Esta terapêutica, denominada Omalizumab, é um tratamento Anti-IgE e tem representado um grande avanço no tratamento da asma persistente grave, de difícil controlo.

Objectivo: conhecer a realidade clínica da triagem dos doentes que podem beneficiar do tratamento com Omalizumab e acompanhar a sua evolução clínica e consequente alteração da qualidade de vida

Materiais e Métodos: estudo de 3 casos clínicos que foram acompanhados entre Janeiro de 2010 e Setembro de 2010. As variáveis avaliadas foram: *Asthma Control Test* (ACT), provas de função respiratória, níveis de IgE total e específica, alterações do plano terapêutico, efeitos secundários associados ao Omalizumab e alterações dos custos relacionados com o controle da doença.

Resultados: o algoritmo definido pelo GINA para a triagem dos doentes para o tratamento com Omalizumab não é totalmente cumprido nos casos analisados mas a evolução clínica foi positiva em todos os parâmetros e em todos os casos, sendo mais relevante no caso 1 que era o inicialmente mais grave.

Conclusão: No que diz respeito a triagem dos doentes para o tratamento o algoritmo do GINA apesar de ser fácil de aplicar na prática clínica, permite que fiquem fora do tratamento doentes que beneficiam muito dele como os casos apresentados. Em relação aos parâmetros utilizados para monitorização da resposta mostraram-se fáceis de aplicar e com boa sensibilidade e especificidade. A evolução clínica positiva dos casos apoia a eficácia do Omalizumab, já descrita na literatura, em casos de asma refractária às terapias actuais.

Palavras - Chave: Asma persistente grave, Asma alérgica, Imunoglobulina-E, Omalizumab, Qualidade de vida, *Global Initiative for Asthma*

Abstract

Background: The most common type of asthma is allergic or extrinsic asthma, which is characterized by an increased production of IgE antibodies in response to allergen contact. Of the 10% of patients that suffer from severe persistent asthma about 5% are not controlled, even after a stage 4 therapeutic. The Global Initiative for Asthma (GINA) 2009 guidelines include these patients (non-controlled stage 4 asthma) in a new “stage 5” degree. This group of patients represent a true clinical challenge because their medical needs are not met leading to heavy burdens to their health, such as: high morbidity and mortality, heavy economic costs and decreased quality of life for these patients. A new therapeutic approach was approved by GINA for the treatment of patients with non-controlled stage 4 asthma. This treatment is Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody that represents a big advance in the treatment of difficult to control asthma.

Goal: to discern the clinical process of patient triage which may benefit from Omalizumab treatment, and to follow their medical evolution and changes in life quality.

Materials and methods: three clinical cases were followed from January to September 2010. The chosen variables were: *Asthma control test* (ACT), respiratory function tests, total and specific IgE levels, changes in the therapeutic plans, adverse effects associated to Omalizumab and changes in costs related to disease control.

Results: in the selected cases, GINA’s algorithm for patient triage and treatment with Omalizumab was not fully followed. Nonetheless, clinical evolution was positive for every parameter in all cases, especially in case 1 which was the most serious initially.

Conclusion: although very useful in the clinical setting, GINA’s algorithm for patient triage for Omalizumab treatment can exclude patients that will benefit from the treatment as shown by the cases we present in this work. The parameters used for the evaluation of responses to treatment were shown to be simple to implement with a good sensitivity and specificity. The positive clinical outcomes support Omalizumab efficacy, already described in the literature, in patients with severe persistent asthma not adequately controlled on current therapy.

Key-Words: Severe Persistent Asthma, Allergic Asthma, Immunoglobulin-E, Omalizumab, Life Quality, Global Initiative for Asthma

Índice

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE GRÁFICOS	xi
LISTA DE TABELAS	xiii
ACRÓNIMOS	xv
Introdução	1
Metodologias de Investigação	4
Resultados	6
Caso clínico 1	6
Caso clínico 2	11
Caso clínico 3	15
Discussão	19
Conclusão	25
Perspectivas futuras	26
Referências	28
Anexos	32

Lista de Gráficos

Gráfico 1.1 - Valores de ACT para o caso clínico 1.

Gráfico 1.2 - Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado) para o caso clínico 1.

Gráfico 2.1 - Valores de ACT para o caso clínico 2.

Gráfico 2.2 - Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado) para o caso clínico 2.

Gráfico 3.1 - Valores de ACT para o caso clínico 3.

Gráfico 3.2 - Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado) para o caso clínico 3.

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab para o caso clínico 1.

Tabela 1.2 - Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab no caso clínico 1.

Tabela 1.3 - Evolução dos custos no controlo da asma no caso clínico 1.

Tabela 1.4 - Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab do caso clínico 1.

Tabela 2.1 - Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab para o caso clínico 2.

Tabela 2.2 - Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab no caso clínico 2.

Tabela 2.3 - Evolução dos custos no controlo da asma no caso clínico 2.

Tabela 2.4 - Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab do caso clínico 2.

Tabela 3.1 - Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab para o caso clínico 3.

Tabela 3.2 - Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab no caso clínico 3.

Tabela 3.3 - Evolução dos custos no controlo da asma no caso clínico 3.

Tabela 3.4 - Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab do caso clínico 3.

Acrónimos

AAAAI - *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*

ACAAI - *American College of Allergy, Asthma and Immunology*

ACT - *Asthma Control Test*

AQLQ - *Asthma Quality of Life Questionnaire*

BD - Broncodilatador

BDP - Dipropionato de beclometasona

ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

Fab - Fragmento de ligação a antígenos

Fc - Fragmento cristalizável

FcεRI - *High-affinity IgE receptor*

FEF 25-75% - *Forced Expiratory Flow between 25 and 75 Percent of FVC*

FEV₁ - *Forced expiratory volume in 1 second*

FVC - *Forced Vital Capacity* (Capacidade vital forçada)

GINA - *Global Initiative for Asthma*

HSM - Hospital Sousa Martins

ICS - *Inhaled Corticosteroids*

IgE - Imunoglobulina E

INNOVATE - *Investigation of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*

LABA - *Long Action β₂-agonists*

NAEPP - *National Asthma Education and Prevention Program*

OCS - *Oral Corticosteroids*

PEF - *Peak Expiratory Flow*

SABA - *Short Action β₂-agonists*

Introdução

A asma é uma patologia complexa, com múltiplos mecanismos, etiologias e formas de apresentação, sendo por isso difícil defini-la(1-3). São várias as definições que se encontram na literatura científica sendo a mais aceite a da “*National Asthma Education and Prevention Program*” (NAEPP), que considera a asma uma entidade clínica inflamatória crónica das vias aéreas, associada a: hiperactividade das vias aéreas em resposta a vários factores desencadeantes (infecções virais, exercício físico ou a exposição a diferentes substâncias alérgicas); obstrução do fluxo de ar; e sintomas respiratórios como pieira, tosse e sensação de opressão no tórax(4). A forma mais comum de asma é a asma alérgica, que surge habitualmente na primeira ou segunda década de vida e se caracteriza pela produção aumentada de anticorpos, IgE, em resposta ao contacto com alérgenos (1, 5, 6).

A prevalência da asma varia largamente em todo o mundo, provavelmente devido às diferenças na interacção gene ambiente de cada país(7). A incidência tem aumentado nas últimas décadas(7), o que torna a asma uma das patologias crónicas mais frequentes em todo o mundo, afectando cerca de 300 milhões de pessoas(8, 9), o que representa 10% da população mundial(10, 11). De entre todos os pacientes com asma, dois terços têm asma alérgica. Por ano, estima-se que o número de mortes seja aproximadamente de 239 000(12) e que sejam potencialmente perdidos, cerca de 15 milhões de anos de vida(9).

As “*Guidelines do Global Initiative for Asthma*” (GINA)(13) 2002, classificam a gravidade da asma em 4 estádios (intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave) e recomendam que para um controlo ideal, o tratamento deve ser administrado de forma sequencial (1 - 4), sendo a medicação aumentada até ao controlo dos sintomas. Estas mesmas orientações, dividem o controlo da asma em três níveis, que são: controlada, parcialmente controlada e não controlada(13, 14).

Os doentes não controlados, têm pelo menos ou uma exacerbação por semana ou três ou mais das características da asma parcialmente controlada em uma semana, que são: sintomas diurnos mais de duas vezes por semana; limitação das actividades diárias; sintomas nocturnos que acordam o doente; necessidade de medicação SOS mais de duas vezes por semana; função pulmonar (PEF ou FEV₁ <80% do valor previsível ou do melhor valor pessoal)(13). O tratamento indicado para estes doentes era o do degrau 4 (fase de tratamento mais agressiva) do GINA 2002, que inclui Corticoesteróides inalados (ICS) de dose elevada (> 1000µg BDP ou equivalente), associado a agonistas B2 de longa duração de acção (LABA), mais medicação de controlo adicional, como teofilina, anti-leucotrienos e corticoesteróides orais (dose mais baixa possível)(13, 14).

Apesar de mundialmente haver uma tendência para sobrestimar o controlo e subestimar a gravidade, os dados referentes a estas duas variáveis são preocupantes(15). Dos doentes com asma persistente grave, que representam 10% dos pacientes com asma(16), cerca de 5% não estão controlados, apesar da terapêutica do degrau 4(17). As orientações de 2009 do GINA, incluem estes doentes (com asma no estágio 4 e não estão controlados) num novo estágio, o estágio 5. E é este grupo de doentes que representa o verdadeiro desafio clínico, pois representam uma necessidade médica não satisfeita, que acarreta pesadas implicações. Destas são de destacar a elevada morbidade e mortalidade, custos económicos consideráveis e diminuição da qualidade de vida dos doentes(14, 18).

A IgE tem um papel central na patogénese da asma alérgica(5, 6). A sua produção ocorre em resposta ao contacto com alérgenos, que se ligam à região Fab, e os indivíduos atópicos, têm uma predisposição genética para uma produção mais exacerbada, que vai levar ao aparecimento dos sintomas(5, 14). A IgE, através do domínio Cε3 da região Fc, liga-se aos receptores de alta afinidade, (FcεRI) que se encontram na superfície dos eosinófilos, mastócitos, macrófagos e células dendríticas(14, 19, 20). Esta ligação cruzada, (IgE já ligada a alérgenos) provoca a libertação de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias como a histamina, várias interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas (Figura 1). Mais especificamente a IL-4 e a IL-13, aumentam a síntese de IgE e a IL-5 aumenta a eosinofilia, que contribuem para a resposta inflamatória(14, 19). A IgE, encontra-se elevada nos indivíduos com asma e regula positivamente os seus receptores FcεRI(14). Em 2004, uma nova opção terapêutica foi aprovada pelo GINA, para o tratamento dos doentes com asma persistente grave não controlada, que são agora classificados como estágio 5. Esta terapêutica é um tratamento Anti-IgE(9, 13, 14) e tem representado um grande avanço no tratamento da asma persistente grave, de difícil controlo(14). Como designação podemos encontrar Omalizumab, Xolair® (nome comercial), IgE 025 ou rhuMAb - E25(19).

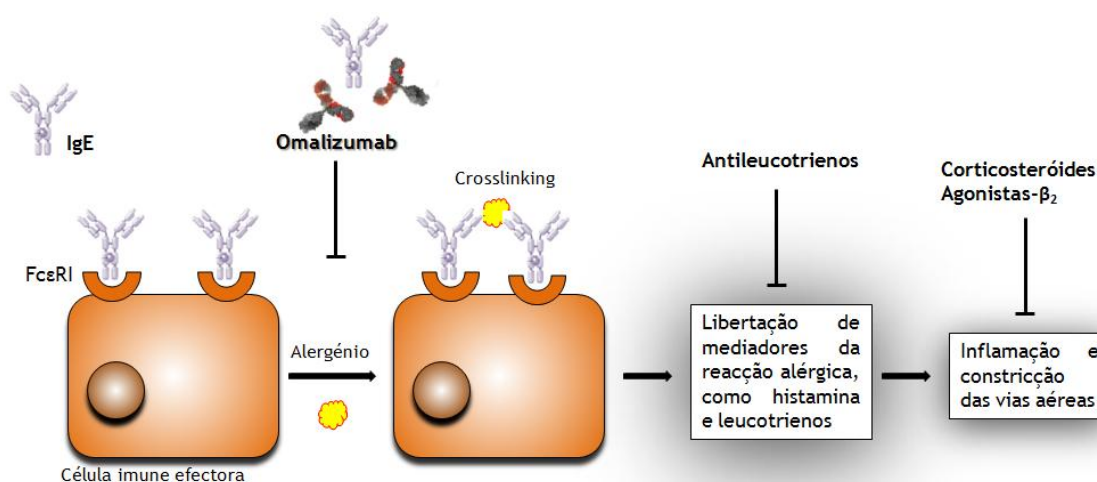


Figura 1: Progressão da resposta alérgica na asma, e níveis de acção de vários tratamentos e do Omalizumab.

O Omalizumab é uma IgG1 monoclonal humanizada (95% humana e 5% murino)(19) que se liga à IgE livre no soro, evitando a sua ligação aos seus receptores e consequentemente inibindo a resposta inflamatória induzida pelos alérgenos (independentemente da especificidade dos alérgeno) e a regulação positiva dos FcεRI da superfície das células dendríticas, o que poderá inibir a apresentação às células T(3, 9, 14, 20, 21).

O estudo INNOVATE, destaca-se entre os muitos ensaios que avaliaram o perfil clínico da terapêutica adjuvante com Omalizumab, por ter sido o primeiro a demonstrar a sua eficácia no tratamento de doentes, com asma persistente grave não controlada(14). Segundo este, o fármaco reduziu significativamente a taxa de exacerbações clinicamente significativas, reduziu as visitas às urgências e melhorou a qualidade de vida dos doentes, aumentando o PEF, o FEV₁ e melhorando os sintomas(17). Além de estudos sobre eficácia, muitos outros foram feitos para avaliar o perfil de segurança e tolerabilidade. Estes mostraram que o Omalizumab é um tratamento com elevada segurança e tolerabilidade. A reacção anafilática (que pode ocorrer geralmente até duas horas após a administração), tem uma incidência muito baixa, 0,1%(9, 22), isto porque o Omalizumab se liga apenas à IgE livre, evitando a ligação cruzada com o FcεRI(14, 16) e também porque é de origem humana quase na totalidade(19, 23). No que diz respeito à incidência dos efeitos adversos, nos estudos é semelhante à do grupo placebo, e geralmente são de gravidade leve a moderada e de curta duração(6, 14, 24).

Uma grande barreira à adesão e alargamento das indicações do Omalizumab, são os custos, pois é a terapia mais cara de entre todas as que estão indicadas para o tratamento da asma(12). No entanto, sabemos que apesar da asma severa representar uma minoria entre os pacientes com asma, ela representa 41% dos custos totais(2, 10, 25, 26). Desta forma, os estudos económicos têm mostrado, que existe uma boa relação custo-efectividade, no tratamento com Omalizumab, dos doentes com asma severa persistente não controlada com ICS em altas doses e LABA inalado(19).

A informação científica actualmente disponível, indica que o perfil do doente com indicação para Omalizumab, ainda não está bem definido, pois a realidade clínica é muito heterogénea e não se compadece de critérios rígidos, para classificar os sintomas dos doentes. Assim, procurei conhecer e estudar a aplicação prática das regras que definem a indicação para este tratamento e acompanhando prospectiva e retrospectivamente 3 doentes, avaliei a resposta ao tratamento e comparei os custos antes e após o início do Omalizumab.

Metodologia de Investigação

O presente trabalho parte de uma alargada pesquisa bibliográfica realizada na “pubmed” com as palavras-chave: “asma persistente grave”, “Omalizumab”, “IgE”. Recorreu-se ainda a literatura cinzenta pertinente e a livros publicados no âmbito da temática abordada.

A população estudada foi seleccionada segundo um critério pouco restritivo, contudo o número é muito pequeno (3 casos) o que condicionou a metodologia do trabalho. Este critério foi incluir todos os doentes abrangidos pelos cuidados médicos do Hospital Sousa Martins (HSM) da Unidade Local de Saúde da Guarda, que tivessem diagnóstico de asma persistente grave não controlada e que estivessem a ser tratados com Omalizumab em Janeiro de 2010.

O protocolo de investigação foi submetido e aprovado pela comissão de ética do HSM, no qual foi assegurada a confidencialidade e o cumprimento das normas vigentes no âmbito dos trabalhos de investigação. Os doentes participantes no estudo fizeram ainda prova do seu consentimento informado através da assinatura do documento criado para o efeito. É de reforçar que se garantiu a indispensável confidencialidade dos doentes, não revelando nomes ou outros dados que possam identificar, em concreto, cada doente.

O seguimento dos casos foi feito durante o período compreendido entre Janeiro de 2010 e Setembro de 2010, mas foram também recolhidos dados retrospectivos nos processos clínicos e junto do médico que acompanha as doentes.

As variáveis avaliadas foram: *Asthma control test* (ACT), provas de função respiratória (PFR), níveis de IgE total e específica, alterações do plano terapêutico, efeitos secundários associados ao Omalizumab, alterações dos custos relacionados com o controle da doença e grau de adesão à terapêutica. A avaliação das variáveis foi feita em períodos de consulta e de tratamento.

O ACT (ver anexo 2) é um teste para a medição do controlo da asma em que são avaliados 5 parâmetros do controlo da asma, referindo-se à história da doença nas últimas 4 semanas(27). Foi realizado mensalmente de forma a avaliar o nível de controlo dos sintomas e a influência na qualidade de vida.

As provas de função respiratória foram realizadas no início e no fim do seguimento. Os exames foram todos efectuados no HSM com o mesmo material e pela mesma técnica. Foi avaliado um conjunto de variáveis quantitativas, cujos valores foram obtidos através da realização de espirometria. Os valores obtidos são expressos em percentagem (%) do valor teórico esperado para a idade, sexo, peso, altura e raça, baseado em tabelas predefinidas

assumidas automaticamente pelos equipamentos de PFR. Os parâmetros avaliados são de seguida enumerados e definidos para uma melhor compreensão ao longo do trabalho:

- **Capacidade Vital Forçada (FVC):** Volume máximo expirado no menor tempo possível após uma inspiração máxima ou capacidade pulmonar total(28).

- **Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (FEV1):** Volume máximo expirado durante o primeiro segundo da FVC. Correlaciona-se de forma linear e inversa com obstrução das vias aéreas(28).

- **Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF25-75%):** Fluxo expiratório médio forçado durante o intervalo compreendido entre os 25 e os 75% da FVC. Considera-se o parâmetro mais sensível e específico de obstrução das vias áreas de pequeno calibre(28).

- **Pico Expiratório Máximo (PEF):** velocidade máxima de expiração do ar depois de uma inspiração completa(28).

Os níveis de IgE total e específica foram medidos antes do início do tratamento com Omalizumab e no fim do estudo, as duas medições foram efectuadas com base no método de FEIA.

As alterações dos custos relacionados com o controle da doença, foram avaliadas tendo em conta os custos directos e indirectos com os parâmetros que os vários estudos presentes na literatura consideram mais relevantes e possíveis de avaliar(10, 25, 26). Estes parâmetros são então terapêutica crónica sem Omalizumab, terapêutica SOS, exacerbações com internamento, exacerbações tratadas em ambulatório, consultas programadas, perda de dias de trabalho e perda de dias de escola.

Durante o seguimento não houve nenhuma desistência nem necessidade de alterar a metodologia de avaliação das variáveis.

Resultados

Caso clínico 1

Doente do sexo feminino, 16 anos de idade, solteira, estudante do 10º ano de escolaridade. Tem 154cm de altura e 50Kg de peso o que corresponde a um IMC de 21,1 que não sofreu alterações significativas durante o estudo.

Não possui hábitos tabágicos nem alcoólicos. Os antecedentes familiares relevantes são relacionados com a irmã que tem sinusite, asma alérgica controlada, rinite e eczemas. Dos antecedentes pessoais é de destacar rinoconjuntivite alérgica perene com agudização sazonal, eczema atópico e alergia a ácaros, gramíneas e árvores. Diagnóstico de asma alérgica desde há 14 anos. Antes de iniciar o tratamento com o Omalizumab os testes cutâneos eram positivos para ácaros do pó doméstico, pólen de gramíneas e de árvores e teste RAST era classe 4 para mix gramíneas e classe 3 para ácaros.

A asma apresentava-se da seguinte forma: limitações das actividades diárias mais de três vezes por semana, intolerância ao exercício físico (atleta de futebol feminino), sintomas diurnos todos os dias, tinha sintomas nocturnos, fazia corticoesteróides de curta acção todos os dias, a função pulmonar era >80% ao valor previsto e as exacerbações eram duas a três por mês. A asma era classificada como não controlada medicada como indica a tabela 1.4.

No gráfico 1.1 podemos ver a evolução dos valores do questionário ACT desde o início do tratamento até ao fim do seguimento verificando que houve um aumento significativo de 14 para 19, valor que se mantém nos últimos três meses.

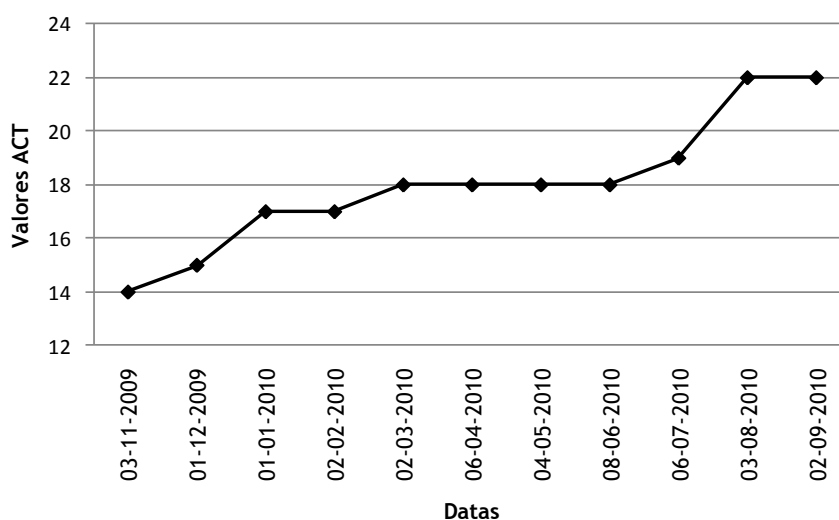


Gráfico 1.1: Valores de ACT.

Os valores das provas funcionais respiratórias antes de iniciar o tratamento e no fim do seguimento encontram-se no gráfico 1.2. Neste caso existe apenas informação sobre os resultados com broncodilatação porque dada a distância entre a residência e o hospital, havia sempre necessidade de administrar a terapêutica antes de fazer as provas. FEF 25-75%, FEV₁ e PEF apresentam valores significativamente melhores depois do tratamento com o Omalizumab, sendo esta evolução mais significativa no FEF 25-75%. Os valores de FVC não sofreram alteração mantendo-se nos 120% do valor teórico esperado.

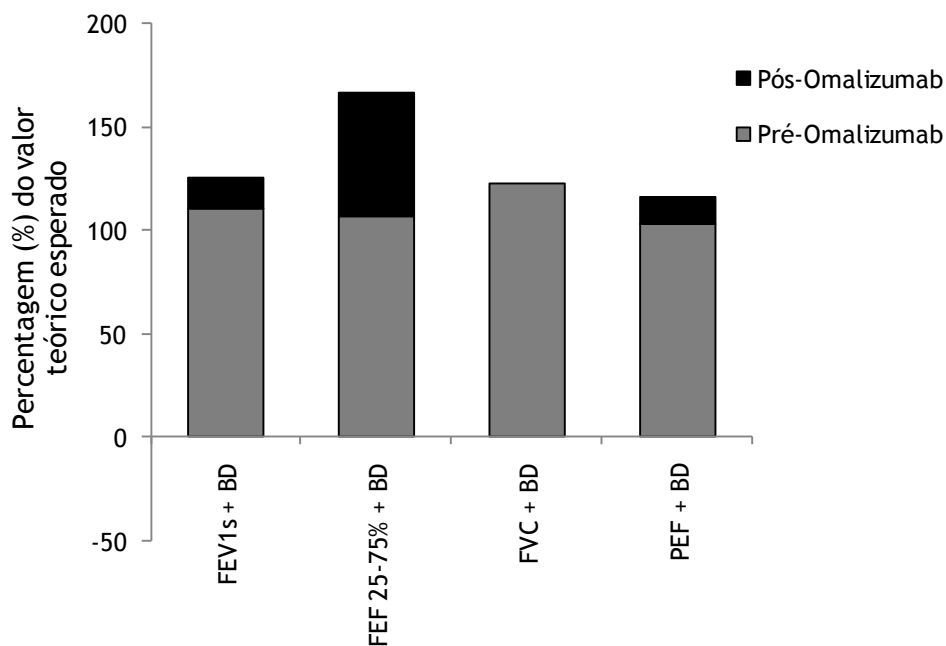


Gráfico 1.2: Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado).

Na tabela 1.1 estão referidos os valores de IgE total e de IgE específicas antes e depois do tratamento com Omalizumab. Os níveis de todas as IgE aumentaram, e da IgE total houve uma duplicação do valor, que subiu de 1391,00 KUIgE/L para 2793,02 KUIgE/L.

A informação sobre as alterações nos esquemas terapêuticos ao longo do acompanhamento encontra-se na tabela 1.2. Inicialmente o esquema era o indicado pelo GINA para asma persistente não controlada, ou seja, corticoesteróides inalado combinado com LABA em altas doses, corticoesteróide oral, SABA, teofilina, e inibidor cys-LT1 leucotrienos. Dezassex semanas depois o esquema foi alterado para apenas corticoesteróide inalado combinado com LABA (que passou de 4 administrações por dia para duas), SABA em SOS e Omalizumab. Este último esquema foi o que se manteve até ao final do seguimento.

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

Tabela 1.1: Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab.

Parâmetro	Pré-OMA	Pós-OMA	Unidades	Valores Ref.
IgE total (FEIA)	1391,00	2793,02	KUIgE/L	[2-120]
Multialergénio Inalante (FEIA)	96,00	196,00	kUA/L	[<0,35]
Dermatophagoides pteronyssius	1,63	2,00	kUA/L	[<0,35]
Dematophagoides farinae	1,09	1,93	kUA/L	[<0,35]
Aspergillus fumigatus	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Candida albicans	0,33	0,75	kUA/L	[<0,35]
Alternaria alternaria	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Gramíneas 1	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Feno - anthoxanthum odoratum	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Gramma - Cynodon dactylon	37,50	58,02	kUA/L	[<0,35]
Panasco - Dactylis glomerata	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Sargasso - Festuca elatior	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Azevém - Lolium perenne	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Rabo de gato - Phelum pratense	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Erva febra - Poa pratensis	>100	>100	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio epitélios 1	0,76	1,56	kUA/L	[<0,35]
Caspa / Pelo gato	0,30	1,20	kUA/L	[<0,35]
Caspa de vaca	0,82	2,54	kUA/L	[<0,35]
Caspa de cão	0,65	1,99	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Ervas Daninhas	9,08	20,02	kUA/L	[<0,35]
Ambrosia - Ambrosia elatior	8,73	16,01	kUA/L	[<0,35]
Artemisia - Artemisia vulgaris	4,96	12,06	kUA/L	[<0,35]
Tanchagem - Plantago lanceolat	16,50	31,04	kUA/L	[<0,35]
Pé de ganso - Chenopodium album	4,86	11,99	kUA/L	[<0,35]
Parietaria officinalis	3,95	8,02	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Árvores 7	6,95	15,22	kUA/L	[<0,35]
Oliveira - Olea europaea	11,70	25,04	kUA/L	[<0,35]
Salgueiro - Salix caprea	6,10	12,00	kUA/L	[<0,35]
Pinheiro - Pinus strobus	1,36	3,02	kUA/L	[<0,35]
Eucalipto - Eucalyptus spp	8,22	16,00	kUA/L	[<0,35]
Acácia - Acacia longifolia	5,87	11,22	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Árvores 9	3,08	5,94	kUA/L	[<0,35]
Amieiro - Alnus incana	9,75	19,88	kUA/L	[<0,35]
Bétula - Betula verrucosa	6,45	13,44	kUA/L	[<0,35]
Aveleira - Corylus avellana	10,20	23,24	kUA/L	[<0,35]
Sobreiro - Quercus alba	8,66	17,40	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio alimentar (FEIA)	4,34	9,22	kUA/L	[<0,35]
Clara de ovo	0,66	1,20	kUA/L	[<0,35]
Gema de ovo	0,42	1,18	kUA/L	[<0,35]
Ovo	1,11	3,04	kUA/L	[<0,35]
Leite	0,49	1,22	kUA/L	[<0,35]
Alfa - Lactoalbumina	0,24	0,99	kUA/L	[<0,35]
Beta - Lactoalbumina	1,14	2,43	kUA/L	[<0,35]
Caseína	0,16	0,40	kUA/L	[<0,35]
Peixe (bacalhau)	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Trigo amorfo (alimento)	1,76	3,94	kUA/L	[<0,35]
Amendoim - Arachis hipogaea	12,90	23,78	kUA/L	[<0,35]
Grão de soja - Glycine max	1,00	2,01	kUA/L	[<0,35]

Tabela 1.2: Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab.

Medicação	Julho de 2009	Após 16 semanas	Setembro de 2010
Corticoesteróide inalado / LABA	Formoterol/budesonido (160/4,5µg 4x/dia)	Formoterol/budesonido (160/4,5µg 2x/dia)	Formoterol/budesonido (160/4,5µg 2x/dia)
Corticoesteróide oral	Metilprednisolona (8mg/dia) (por períodos)	-	-
SABA	Terbutalina (500 µg, inalação SOS)	Terbutalina (500 µg, inalação SOS)	Terbutalina (500 µg, inalação SOS)
Anticolinérgico	-	-	-
Teofilina	Aminofilina (225 mg 2x/dia*)	-	-
Inibidor cys-LT1 Leucotrienos	Montelucaste (10 mg/dia)	-	-
Anti-IgE	-	Omalizumab (375mg 2-2 semanas)	Omalizumab (375mg 2-2 semanas)

*abandonou passado um mês devido a efeitos secundários gastrointestinais

A tabela 1.3 refere-se à evolução dos custos com o controlo da asma durante o tratamento com Omalizumab. Podemos verificar que houve uma diminuição dos custos em todos os parâmetros excepto nas consultas programadas em que houve um aumento. No que diz respeito à perda de dias de trabalho a informação da tabela é não aplicável porque no caso a doente ainda frequenta a escola e não tem nenhum trabalho.

Tabela 1.3: Evolução dos custos no controlo da asma.

Parâmetro	Evolução Pós-Omalizumab
Terapêutica crónica s/ Omalizumab	Diminuiu
Terapêutica SOS	Diminuiu
Exacerbações c/internamento	Diminuiu
Exacerbações tratadas em ambulatório	Diminuiu
Consultas programadas	Aumentou
Perda de dias de trabalho	Não aplicável
Perda de dias de escola	Diminuiu

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

A tabela 1.4 refere-se ao algoritmo de identificação dos doentes para o tratamento com Omalizumab. Para haver indicação para o tratamento todos os parâmetros deviam ser assinalados com sim excepto o controlo com corticosteróides inalados + LABA. Neste caso verifica-se que o único critério que não é satisfeito é o FEV₁ <80% do previsto.

Tabela 1.4: Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab.

Asma Grave?	✓	
Doente com idade igual ou superior a 6 anos?	✓	
Controlado com corticosteróides inalados + agonistas B2 de acção longa		✓
Com Histórico de várias exacerbações graves?	✓	
Com sintomas diurnos e nocturnos frequentes?	✓	
FEV ₁ <80% do previsto		✓
Teste de sensibilidade cutânea positivo?	✓	
Teste RAST positivo?	✓	
Peso corporal entre 20-150 Kg e IgE total entre 30-1500 UI/mL?	✓	
	Sim	Não

Caso clínico 2

Doente do sexo feminino, 74 anos de idade, casada, reformada, ex operária fabril em fábrica de têxteis e queijeira, natural e residente em Seia. Tem 143cm de altura e 55Kg de peso o que corresponde a um IMC de 27,5 que não sofreu alterações significativas durante o estudo.

Não possui hábitos tabágicos nem alcoólicos. Sem antecedentes familiares relevantes. Sobre os antecedentes pessoais com relevo: não tem alergias sazonais nem outras conhecidas, tem rinite alérgica e história de uma reacção de hipersensibilidade à parietária em Maio de 2007, mas não nem história de reacções anafilática. Diagnóstico de asma alérgica desde há 27 anos. Antes de iniciar o tratamento com o Omalizumab os testes cutâneos eram positivos para *Parietary*.

A sua asma apresentava-se da seguinte forma: limitações das actividades diárias três vezes por semana, sintomas diurnos de três vezes por semana, não tinha sintomas nocturnos, fazia corticoesteróide de curta acção mais de três vezes por semana, a função pulmonar era > 80% do valor previsto e as exacerbações eram mais de uma por ano (5 significativas no ano antes de iniciar o Omalizumab). A asma era classificada como não controlada e estava medicada como indica a tabela 2.4.

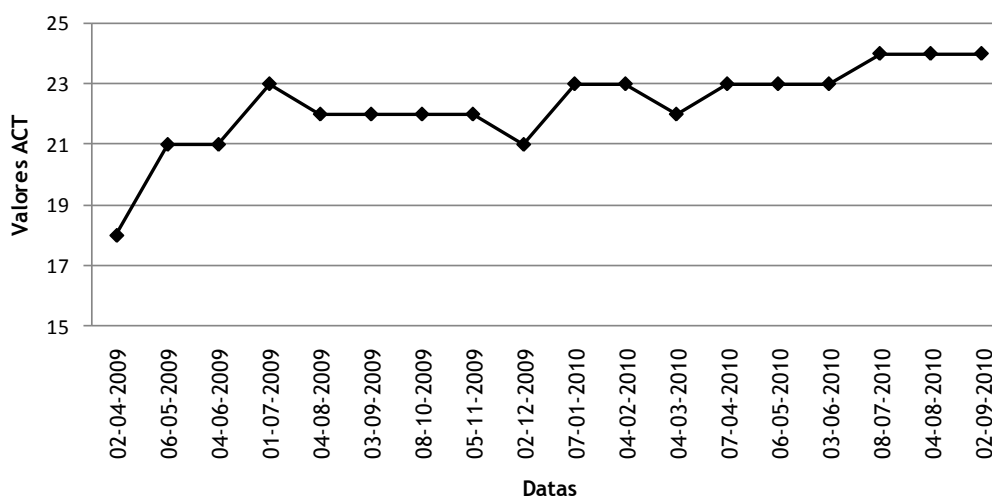


Gráfico 2.1: Valores de ACT.

No gráfico 2.1 temos os valores mensais dos ACT realizados desde o início do tratamento até ao final do seguimento. A evolução foi positiva tendo partido de um valor de 16 e chegou à pontuação muito próxima do limite máximo, 24. Este valor manteve-se nos últimos 3 meses.

As provas funcionais respiratórias do caso 2 estão registadas no gráfico 2.2, onde podemos ver que todos os parâmetros melhoraram com o tratamento, sendo mais evidente no FEV1 e no FEF25-75% e menos evidente no PEF sem broncodilatação. A resposta à broncodilatação usada nas provas é semelhante antes e depois do Omalizumab.

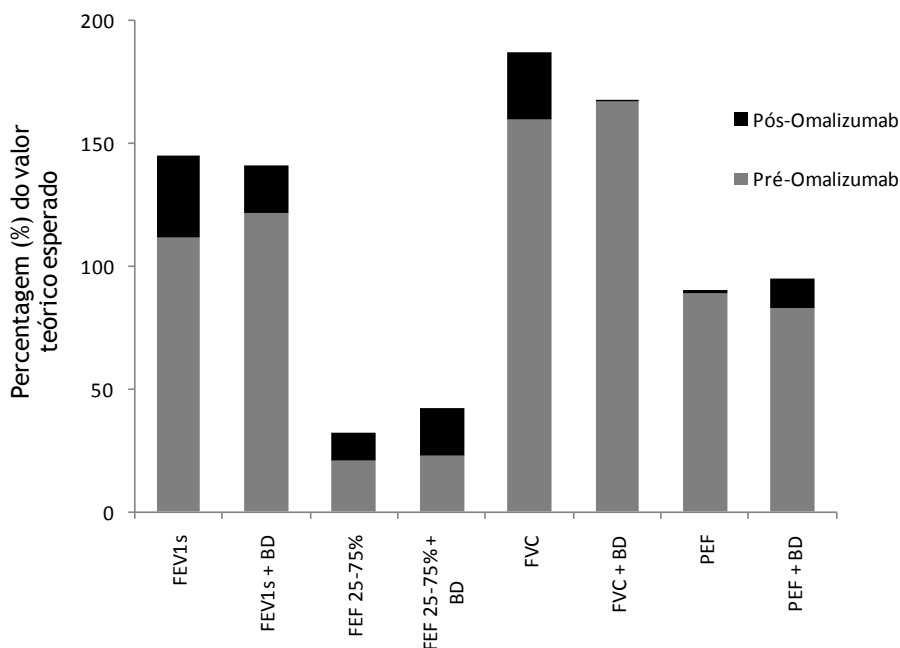


Gráfico 2.2: Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado).

Na tabela 2.1 estão registados os níveis de IgE total e específicas antes e depois do tratamento com Omalizumab. Os valores de IgE total passaram de 62,80 KUIgE/L para 127,00 KUIgE/L o que representa aproximadamente uma duplicação do valor. No que se refere as IgE específicas, as que se encontravam aumentadas antes do tratamento aumentaram mas as que se encontravam em níveis mais baixos que os limites inferiores mantêm-se iguais.

A tabela 2.2 refere-se aos esquemas terapêuticos desde o inicio do tratamento com Omalizumab até ao fim do seguimento. No fim das primeiras 16 semanas de tratamento ainda não tinha sido possível retirar nenhum fármaco nem reduzir as suas doses, no entanto até Setembro de 2010 foi eliminado o uso de SABAS, o inibidor cys-LT1 leucotrienos e diminuir os períodos de utilização de corticoesteróides orais.

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

Tabela 2.1: Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab.

Parâmetro	Pré-OMA	Pós-OMA	Unidades	Valores Ref.
IgE total (FEIA)	62,80	127,00	KUIgE/L	[2-120]
Multialergénio Inalante (FEIA)	7,36	19,00	kUA/L	[<0,35]
Dermatophagoides pteronyssius	1,62	2,01	kUA/L	[<0,35]
Dematophagoides farinae	1,06	1,91	kUA/L	[<0,35]
Aspergillus fumigatus	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Candida albicans	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Alternaria alternaria	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Gramíneas 1	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Feno - anthoxanthum odoratum	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Gramma - Cynodon dactylon	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio epitélios 1	0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Pelo de cão	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Ervas Daninhas	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Parietaria officinalis	6,50	27,90	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Árvores 7	<0,10	0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio Árvores 9	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergénio alimentar (FEIA)	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]

Tabela 2.2: Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab.

Medicação	Abril de 2009	Após 16 semanas	Setembro de 2010
Corticoesteróide inalado / LABA	Fluticasona/salmeterol (500 µg/dia e 100ug/dia)	Fluticasona/salmeterol (500 µg/dia e 100ug/dia)	Fluticasona/salmeterol (500 µg/dia e 100ug/dia)
Corticoesteróide oral	Metilprednisolona (16 mg/dia)	Metilprednisolona (16 mg/dia)	Metilprednisolona (16 mg/dia) irregular, faz por períodos
SABA	Salbutamol (200µg, uma inalação SOS)	Salbutamol (200µg, uma inalação SOS)	-
Anticolinérgico	-	-	-
Teofilina	-	-	-
Inibidor cys-LT1 Leucotrienos	Montelukaste (10 mg/dia)	Montelukaste (10 mg/dia)	-
Anti-IgE	-	Omalizumab (75 mg 4-4 semanas)	Omalizumab (75 mg 4-4 semanas)

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

Os custos relacionados com o controlo da asma, referidos na tabela 2.3, diminuíram durante o acompanhamento, excepto no que diz respeito as consultas programadas. Os dias de escola e de trabalho perdidos são parâmetros não aplicáveis porque a paciente está reformada.

Tabela 2.3: Evolução dos custos no controlo da asma.

Parâmetro	Evolução Pós-Omalizumab
Terapêutica crónica s/ Omalizumab	Diminuiu
Terapêutica SOS	Diminuiu
Exacerbações c/internamento	Diminuiu
Exacerbações tratadas em ambulatório	Diminuiu
Consultas programadas	Aumentou
Perda de dias de trabalho	Não aplicável
Perda de dias de escola	Não aplicável

A tabela 2.4 refere-se ao algoritmo de identificação para o tratamento com Omalizumab. No caso são satisfeitos todos os parâmetros à excepção do $FEV_1 < 80\%$ do valor teórico. O teste RAST não foi realizado, porque segundo este algoritmo quando o teste de sensibilidade cutânea é positivo este parâmetro já não é necessário ser avaliado.

Tabela 2.4: Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab.

Asma Grave?	✓	
Doente com idade igual ou superior a 6 anos?	✓	
Controlado com corticosteróides inalados + agonistas β_2 de acção longa		✓
Com Histórico de várias exacerbações graves?	✓	
Com sintomas diurnos e nocturnos frequentes?	✓	
$FEV_1 < 80\%$ do previsto		✓
Teste de sensibilidade cutânea positivo?	✓	
Teste RAST positivo?	‡	‡
Peso corporal entre 20-150 Kg e IgE total entre 30-1500 UI/mL?	✓	
	Sím	Não

‡ - teste não realizado

Caso clínico 3

Doente do sexo feminino, 62 anos de idade, casada, reformada, ex trabalhadora agrícola, natural e residente em Freixedas, concelho de Pinhel. Tem 149cm de altura e 66Kg de peso o que corresponde a um IMC de 29,7 que não sofreu alterações significativas durante o estudo.

Não possui hábitos tabágicos nem alcoólicos. Sem antecedentes familiares relevantes. Como antecedentes familiares relevantes, tem diabetes *mellitus*, rinite alérgica, conjuntivites de repetição, mas não tem alergias sazonais nem outras conhecidas e não tem história de reacções de hipersensibilidade nem anafiláticas. Diagnóstico de asma alérgica desde há 45 anos. Antes de iniciar o tratamento com o Omalizumab os testes cutâneos eram positivos para *Dust mites*.

A asma apresentava-se da seguinte forma: limitações das actividades diárias três vezes por semana, sintomas diurnos mais de quatro vezes por semana, não tinha sintomas nocturnos, fazia corticóide de curta acção mais de duas vezes por semana, a função pulmonar era >80% ao valor previsto e as exacerbações eram mais de uma por ano. A asma era classificada como não controlada medicada como indica a tabela 3.4.

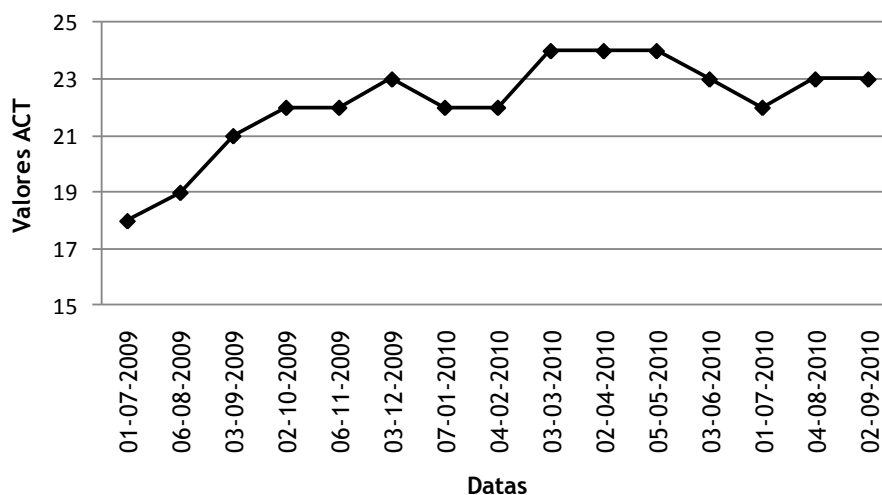


Gráfico 3.1: Valores de ACT.

No gráfico 3.1 podemos visualizar a evolução mensal dos resultados do questionário do ACT. A evolução foi francamente positiva, sendo o valor inicial de 18 e no fim do acompanhamento de 23 (valor que se manteve constante nos últimos dois meses).

No gráfico 3.2 encontram-se os resultados das provas funcionais respiratórias. O FEV₁, o PEF e o FEF 25-75% tiveram uma evolução positiva com aumentos muito semelhantes. A FVC, principalmente sem broncodilatação, não sofreu alterações significativas.

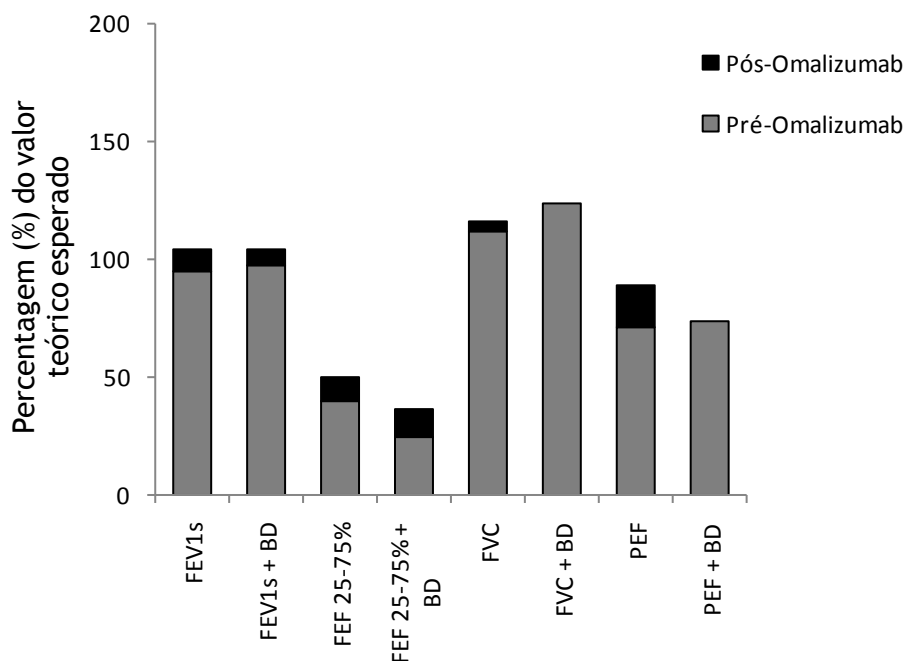


Gráfico 3.2: Evolução dos valores das provas de função respiratória (percentagem (%) do valor teórico esperado).

A tabela 3.1 refere-se aos níveis de IgE total e IgE específicas antes e depois do tratamento com Omalizumab. O que podemos verificar é que a IgE total subiu de 316,20 KUIgE/L para 642,40 KUIgE/L. As IgE específicas, só subiram as que inicialmente já estavam acima do limite inferior.

Os esquemas terapêuticos estão registados na tabela 3.2 e a única alteração relevante foi a diminuição para metade da dose inicial do corticoesteróide inalado combinado com LABA, já depois de terem passado as primeiras 16 semanas de tratamento.

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

Tabela 3.1: Valores de IgE total e específica antes e depois do tratamento com Omalizumab.

Parâmetro	Pré-OMA	Pós-OMA	Unidades	Valores Ref.
IgE total (FEIA)	316,20	642,4	KUIgE/L	[2-120]
Multialergeno Inalante (FEIA)	5,58	11,28	kUA/L	[<0,35]
Dermatophagoides pteronyssius	12,60	23,35	kUA/L	[<0,35]
Dematophagoides farinae	10,20	21,2	kUA/L	[<0,35]
Aspergillus fumigatus	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Candida albicans	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Alternaria alternaria	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno Gramineas 1	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Feno - anthoxanthum odoratum	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Gramma - Cynodon dactylon	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno epitelios 1	0,21	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Pelo de cão	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno Ervas Daninhas	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Parietaria officinalis	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno Árvores 7	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno Árvores 9	<0,10	<0,10	kUA/L	[<0,35]
Multialergeno alimentar (FEIA)	0,18	0,38	kUA/L	[<0,35]

Tabela 3.2: Esquemas terapêuticos antes e durante o tratamento com Omalizumab.

Medicação	Julho de 2009	Após 16 semanas	Setembro de 2010
Corticoesteróide inalado / LABA	Fluticasona/Salmeterol (1000 µg/dia e 100ug/dia))	Fluticasona/Salmeterol (1000 µg/dia e 100ug/dia))	Fluticasona/Salmeterol (500 µg/dia e 50ug/dia))
Corticoesteróide oral	Metilprednisolona (8mg/dia)	Metilprednisolona (8mg/dia)	Metilprednisolona (8mg/dia)
SABA	Salbutamol (200µg, uma inalação SOS)	Salbutamol (200µg, uma inalação SOS)	Salbutamol (200µg, uma inalação SOS)
Anticolinérgico	-	-	-
Teofilina	-	-	-
Inibidor cys-LT1 Leucotrienos	-	-	-
Anti-IgE	-	Omalizumab (300mg 2-2 semanas)	Omalizumab (300mg 2-2 semanas)

Omalizumab na Prática Clínica - Estudo de Casos

A tabela 3.3 contém a informação referente aos custos associados ao controlo da asma durante o seguimento. Houve uma diminuição com os custos em todos os parâmetros excepto no que diz respeito às consultas programadas. Os dias de escola e de trabalho perdidos estão assinalados na tabela como não aplicáveis porque a paciente está reformada e não tem outra actividade remunerada.

Tabela 3.3: Evolução dos custos no controlo da asma.

Parâmetro	Evolução Pós-Omalizumab
Terapêutica crónica s/ Omalizumab	Diminuiu
Terapêutica SOS	Diminuiu
Exacerbações c/internamento	Diminuiu
Exacerbações tratadas em ambulatório	Diminuiu
Consultas programadas	Aumentou
Perda de dias de trabalho	Não aplicável
Perda de dias de escola	Não aplicável

A última tabela é a tabela 3.4 e refere-se ao algoritmo para identificação de doentes para tratamento com Omalizumab. Todos os parâmetros são cumpridos à excepção do FEV₁ <80%.

Tabela 3.4: Algoritmo de identificação para tratamento com Omalizumab.

Asma Grave?	✓	
Doente com idade igual ou superior a 6 anos?	✓	
Controlado com corticosteróides inalados + agonistas B2 de acção longa		✓
Com Histórico de várias exacerbações graves?	✓	
Com sintomas diurnos e nocturnos frequentes?	✓	
FEV ₁ <80% do previsto*		✓
Teste de sensibilidade cutânea positivo?	✓	
Teste RAST positivo?	✓	
Peso corporal entre 20-150 Kg e IgE total entre 30-1500 UI/mL?	✓	
	Sim	Não

Discussão

Este estudo, mostra a dificuldade que existe na realidade clínica em seleccionar o paciente ideal, para o tratamento com Omalizumab, seguindo os critérios estipulados pelo GINA, e a evolução clínica de 3 doentes ao longo do tratamento.

Os níveis de controlo da asma, são alvo de estudo e são revistos em muitos estudos, sendo a classificação mais aceite e mais usada a do GINA(13). Segundo esta (ver anexo 6) todos os doentes reportados neste estudo, antes de iniciar o tratamento com Omalizumab tinham asma não controlada, apesar da terapêutica do degrau 4, pois apresentavam 3 características de asma parcialmente controlada numa semana (como mencionado na descrição dos casos). No fim do seguimento dos referidos casos podemos verificar que foi alcançado um controlo da patologia, uma vez que apenas apresentam sintomas diurnos não mais que duas vezes por semana, mas mantêm a terapêutica aprovada para o degrau 5.

Na aplicação do algoritmo de identificação dos doentes para o tratamento com Omalizumab definido pelo GINA (ver anexo 6) verificamos que, apesar de não exigir informação clínica além da já recolhida em qualquer processo de diagnóstico de doente com indícios de patologia asmática, é muito pouco flexível. A classificação dos parâmetros é pouco discriminativa uma vez que se baseia apenas em sim e não, o que permite que pequenas variações, mesmo com gravidade significativa, sejam excluídas. O exemplo disso são os casos seguidos em que as provas respiratórias de todos os doentes apresentam valores de $FEV_1 > 80\%$ (como é característico nos asmáticos fora das crises) no entanto, são doentes com história de várias exacerbações graves e com sintomas diários também eles graves e limitativos e por isso beneficiaram muito com o tratamento com Omalizumab que segundo este algoritmo não está indicado. É de salientar que é de primordial importância para alterar a história natural da doença e melhorar o prognóstico, iniciar o tratamento e atingir o controlo da asma antes da função pulmonar estar significativamente diminuída entre as crises, ou seja, com $FEV_1 < 80\%$.

O ACT, é uma ferramenta simples e ágil na prática clínica(29), mas também seguro e válido e responde às mudanças no controlo da asma ao longo do tempo(27). Neste teste, o *cut off score* de 19 ou menos, permite identificar os doentes com asma mal controlada, sendo esta classificação sobreponível à do GINA, para asma não controlada(27, 29). No acompanhamento dos casos, foi também usado o ACT e antes de iniciar o tratamento com Omalizumab, todos os valores de ACT eram inferiores a 19 (gráficos 1.1, 2.1, 3.1) sendo o caso 1, o que apresentava o valor mais baixo que era de 14. A evolução, foi também nos 3 casos positiva, alcançando todos valores de asma controlada, o que corrobora com a avaliação dos critérios do GINA. O que podemos verificar também, é que as alterações em 4 semanas são pouco relevantes, não havendo por isso, vantagem muito significativa, em repetir o teste em um intervalo tão pequeno principalmente depois dos primeiros meses. É de salientar que,

apesar de ser um teste com validade e segurança reconhecidos apresenta como maior limitação o facto de apenas discriminar os valores entre 18 e 21, pois a subjectividade inerente às respostas dos pacientes, influência muito as restantes pontuações. Exemplo disso são alguns dos questionários recolhidos em que até à quarta pergunta a pontuação era máxima mas terminavam o teste classificando a sua asma como apenas um pouco controlada.

O Omalizumab está associado a um aumento estatisticamente significativo dos valores de FEV₁ (situando-se acima de 80% de forma constante) e de PEF de manhã(9, 17, 18, 24, 30, 31). Contudo, o aumento absoluto da função pulmonar é relativamente pequeno podendo, por vezes, não ser clinicamente significativo(9), porque os sintomas estão mais fortemente associados, com a variabilidade da função pulmonar ao longo do dia e da evolução da doença, do que, com um valor absoluto medido em momento particular(32). Nos casos analisados, todos os parâmetros de função respiratória avaliados (FEV₁, FEV 25-75%, FVC, PEF), melhoraram (gráficos 1.2, 2.2, 3.2). Contudo, previamente os valores já eram considerados normais tendo sido por isso pouco significativa a monitorização da resposta ao tratamento, com as provas respiratórias. Estas alterações pouco significativas, prendem-se possivelmente com o facto de, como é característico desta patologia, entre as exacerbações, a função pulmonar é muitas vezes normal. É ainda de salientar, que o parâmetro FVC, é o que apresenta alterações menos significativas, o que é compatível com o facto da asma ser uma doença com padrão obstrutivo e onde as alterações da função pulmonar são mais relevantes durante as crises.

O tratamento com Omalizumab, diminui em 89 a 99% os níveis de IgE livre, após seis meses de tratamento. Esta diminuição está relacionada com o nível basal de IgE e é a base da acção deste tratamento(9, 24, 31, 33, 34). Contudo, os níveis de IgE total após seis semanas, são cerca de cinco vezes superiores aos níveis de base e podem demorar até um ano sem Omalizumab, a voltar aos valores pré tratamento, porque o complexo Omalizumab-IgE, tem uma depuração mais lenta que a IgE(9, 24). Assim, a medição da IgE total não deve ser usada para monitorizar os doentes até doze meses após suspender o fármaco(9). Nas tabelas 1.1, 2.1 e 3.1 encontram-se os valores de IgE total e das IgE específicas, imediatamente antes de iniciar o tratamento e no fim do seguimento que foi em Setembro de 2010. Inicialmente, todas as pacientes apresentavam valores de IgE total entre 30 e 1500UI/ml (como é critério do GINA para tratamento com Omalizumab), sendo o primeiro caso, o que apresentava o valor mais alto, 1391UI/ml, estando até muito perto do limite superior, o que é concordante com a clínica, pois era o caso clinicamente mais grave e menos controlado. Os estudos realizados, usam como metodologia predominante, a medição nos níveis de IgE livre às 16, 24 e 48 semanas pelo método de ELISA(24, 31, 33). Contudo, não foi possível realizar estas medições, porque o hospital apenas dispõe de avaliações da IgE total pelo método FEIA e quando iniciei o seguimento, alguns casos já se encontravam fora destes intervalos de tempo. Os níveis de IgE total, no fim do seguimento estão elevados em todas as doentes mostrando que existem

complexos de Omalizumab-IgE em circulação que têm depuração mais lenta e que por este método são medidos como parte da IgE total.

Muito dos doentes em tratamento reduzem ou chegam mesmo a abandonar os corticoesteróides orais (OCS) de resgate e de manutenção, o que está relacionado principalmente com o facto, de haver diminuição do número de exacerbações(6, 24, 35). Esta diminuição do número de exacerbações, justifica também, a diminuição no número de utilizações de corticoesteróides inalados de curta acção(24). Ainda que, a alteração mais significativa na terapêutica pré Omalizumab, seja a diminuição do uso de OSC, verifica-se também um aumento no número de doentes, que consegue deixar os antileucotrienos, a teofilina e CSI de longa acção, ao fim de 12 meses(16, 24). As mudanças verificadas nas doses dos corticoesteróides, dividem-se em duas fases: fase estável da dose de corticoesteróides nas primeiras dezasseis semanas e fase de redução de corticoesteróides, que corresponde às doze semanas seguintes, isto acontece, porque o aumento do bloqueio da IgE livre, vai diminuir a activação da cascata alérgica e, conseqüentemente a supressão da inflamação, que é o alvo de acção dos corticoesteróides. Não havendo portanto reacções inflamatórias tão exuberantes, não são necessárias quantidades tão elevadas de corticoesteróides(24). Nos casos seguidos, todos sofreram alterações no esquema terapêutico, sobreponíveis às descritas na literatura. Em relação aos corticoesteróides orais, no caso 1, houve um abandono completo no fim da fase estável (primeiras 16 semanas) e nos outros dois casos diminuiu o número de períodos em que estes fármacos são necessários, durante a fase de redução de corticoesteróides. Os CSI combinados com β_2 -agonistas de longa acção, também foram reduzidos em todos os casos e os β_2 -agonistas de curta acção, depois de 16 semanas de tratamento, já eram utilizados menos vezes. O inibidor cys-LT1 Leucotrienos, que integrava os esquemas terapêuticos do caso 1 e 2, foi também suspenso. É ainda de salientar, que as alterações referidas se mantêm até Maio de 2011 e no caso 2, em Março de 2011, por iniciativa da doente e por questões monetárias suspende toda a terapêutica, encontrando-se a tomar apenas Omalizumab, sem prejudicar o controlo da asma.

Os custos são sem dúvida o ponto mais controverso do tratamento da asma, principalmente no que diz respeito à asma persistente grave não controlada e ao Omalizumab. Os resultados das avaliações económicas, são difíceis de interpretar e conseqüentemente de aplicar na decisão clínica, e ainda mais, quando não há alternativas terapêuticas e a que existe é extremamente dispendiosa(10, 12). Os custos dependem fortemente do grau de gravidade da asma, sendo que, os custos com a asma moderada são duas vezes superiores aos da asma leve e os da asma grave são três vezes mais dispendiosos que os com asma moderada e cinco vezes mais que os da asma leve. Em todos os níveis de gravidade os custos indirectos são duas vezes superiores aos directos(10). No entanto, os estudos não são consensuais em relação ao custo efectividade do tratamento com Omalizumab, dada a dificuldade em uniformizar os estudos, nas populações com diferenças muito acentuadas na epidemiologia, nas manifestações clínicas e nos cuidados de saúde e em

definir, todos os parâmetros que representam implicações económicas. Além disso, muitos destes parâmetros, principalmente os custos indirectos, são muito difíceis de quantificar(10, 25, 26). No acompanhamento dos casos, estas dificuldades também se verificaram: as pacientes são de idades bastantes diferentes e com ocupações e estilos de vida também diferentes, o que dificultou a uniformização dos parâmetros a avaliar. Outra dificuldade foi também classificar os custos quantitativamente, não só porque os custos indirectos são subjectivos, mas também porque em Portugal, não existem valores definidos para os custos médios de alguns parâmetros dos custos directos, como é o caso das exacerbações. O que podemos verificar, é que em todos os casos foi possível diminuir os gastos em todos os parâmetros, excepto nas consultas programadas, que aumentaram devido ao acompanhamento médico que, principalmente no início, este tratamento exige. Contudo, há que considerar o grande encargo económico que o Omalizumab acrescenta, 350 euros cada ampola de 75mg(36), o que por mês representa no caso 1, 3 500euros, no caso 2, 350euros, e no caso 3, 2 800euros. Assim, verificamos que como está descrito na literatura, os custos são mais elevados nos casos mais graves, mas as poupanças também são mais significativas (nomeadamente por ser o caso que apresentava maior número de exacerbações e por isso diminui mais - actualmente sem exacerbações desde Abril de 2009). O factor mais preponderante, para considerar que existe uma boa relação custo-efectividade no tratamento com Omalizumab, é a melhoria da qualidade de vida, que segundo vários estudos é muito significativa, mas por ser influenciada por muitas variáveis, é muito difícil de quantificar em relação aos custos. Assim, como os casos analisados, apresentam também uma acentuada melhoria da qualidade de vida e porque já tinham sido tentadas todas as alternativas de custos inferiores sem conseguir controlar a doença, podemos considerar que existe uma boa relação custo efectividade, no tratamento destes doentes com Omalizumab. Este facto será mais questionável no caso 2, porque era o caso menos grave.

O perfil de segurança e tolerabilidade nos vários estudos, não é significativamente diferente do placebo, apresentando por isso poucos e pouco frequentes efeitos secundários(6, 9). O efeito secundário descrito mais preocupante, é a reacção anafilática, mas é muito pouco frequente, <0,1% (22, 23). Esta frequência tão baixa deve-se ao facto de o Omalizumab só se ligar ao IgE livre e por a sua constituição ser em 95% de origem humana(9, 16, 19, 22, 23). Quando ocorre, geralmente é nas duas horas seguintes à administração, daí a recomendação da *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) e da *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI), para observação directa após a administração dos primeiros tratamentos e de 30min nos tratamentos seguintes. Os efeitos secundários descritos como mais frequentes são: reacção no local da injeção, infecção viral, infecção do trato respiratório superior, sinusite, dor de cabeça e faringite, artralgia(9, 24, 31). É ainda de referir, que a probabilidade de haver interacção medicamentosa com outros fármacos, é muito reduzida porque o citocromo P450 e as proteínas de ligação, não estão implicadas no *clearance* do Omalizumab(23). Nos casos avaliados, não há registo de nenhum

efeito secundário ao Omalizumab, nem nenhuma interacção medicamentosa. Tendo em conta o facto de ter sido possível reduzir consideravelmente a dose de corticoesteróides, podemos dizer que os efeitos secundários do esquema terapêutico actual são inferiores aos do que faziam antes no Omalizumab.

Um dos objectivos do presente trabalho, era avaliar a adesão à terapêutica, uma vez que obriga a uma ou duas deslocações por mês ao hospital (que nestes casos é longe da área de residência) e ainda inicialmente, a um maior número de consultas programadas. Os estudos mostram que as administrações regulares na presença dos profissionais de saúde, estimulam a adesão ao tratamento, assim como o acompanhamento mais regular, o perfil de segurança e de tolerabilidade. São doentes habituados a esquemas complexos, de difícil administração e por isso a administração feita por outra pessoa representa uma vantagem(21, 37). A aceitação e empenho no tratamento com Omalizumab, chegam por isso a ser superiores à dos outros fármacos disponíveis, para o tratamento da asma(2). Nos casos referidos, houve apenas uma falta às administrações da paciente do caso 1, mas foi autorizada pelo médico assistente e foi adiada apenas uma semana sem qualquer prejuízo no controlo da asma, mas no caso 2 havia muitas faltas do cumprimento do esquema terapêutico anterior. O feedback dado pelos pacientes está de acordo com as conclusões dos estudos, mas acrescentam como factores estimulantes à adesão, não ter encargo económico directo e ainda terem reduzido os gastos com o tratamento em ambulatório e a excelente resposta ao tratamento, que melhorou muito a qualidade vida.

A asma, é uma doença acompanhada de sintomas diários debilitantes e exacerbações agudas, muitas vezes inesperadas. Os sintomas podem limitar de modo severo as actividades dos indivíduos, diminuindo a sua qualidade de vida(16). Daí a necessidade de que as terapêuticas não reduzam apenas taxas de mortalidade e morbidade e o risco de crise mas que permitam também, o doente ter um funcionamento melhor no seu dia-a-dia(21, 32). A monitorização da qualidade de vida durante o tratamento, é feita preferencialmente com o questionário de qualidade de vida na asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) em uma versão reduzida, mini-AQLQ dada a dificuldade e demora no preenchimento da forma integral (38). O Omalizumab, é um tratamento efectivo na diminuição do número de exacerbações, visitas à urgência, admissões hospitalares, sintomas diários e melhora da função pulmonar, o que se traduz em aumento da qualidade de vida(17). Sabe-se que os factores que aumentam a probabilidade de ter esta resposta positiva ao tratamento, são os mesmos que reflectem asma mais grave(17) sendo por isso, que este tratamento tem mais impacto nos mais idosos e nos mais jovens, que habitualmente apresentam doença mais severa e uma pior qualidade de vida(34). No seguimento dos casos deste trabalho não foi possível utilizar o teste AQLQ, porque dada a sua extensão e dificuldade de resposta, não houve adesão por parte dos pacientes, mesmo da versão reduzida (mini-AQLQ) que foi aplicada no inicio do tratamento do caso 2 e 3 e mostrou resultados sobreponíveis aos do ACT. No entanto, os restantes parâmetros avaliados e as periódicas entrevistas clínicas, permitem concluir que em todos os

casos, houve uma significativa melhoria da qualidade de vida, e tal como descreve a literatura, foi o caso de asma mais grave, que obteve melhorias mais acentuadas, ou seja, o paciente do caso 1. A paciente é praticante de futebol e antes do tratamento com Omalizumab, apresentava muitas limitações na prática do exercício físico, mesmo utilizando o broncodilatador de curta acção, o que obrigava a ficar muitas vezes fora dos jogos e actualmente é titular assídua da equipa e é a melhor marcadora do campeonato de futebol feminino do Distrito da Guarda. Esta é uma actividade com muita importância na vida desta paciente e que, por isso, influencia muito a sua própria avaliação sobre a melhoria da qualidade de vida. É ainda de acrescentar, que os 3 doentes referem que a diminuição dos gastos com a terapêutica crónica e a diminuição dos efeitos secundários são dois factores com muita relevância na melhoria da qualidade de vida.

Pouco se sabe sobre o que acontece a nível fisiológico e clínico, depois da interrupção do tratamento com Omalizumab, não havendo por isso, nenhum protocolo que defina qual o momento para reduzir ou suspender o tratamento. O que se verifica de forma mais consensual é que os doentes que fazem um ano ou menos de tratamento, em pouco meses voltam ao estado clínico pré tratamento e ao mesmo número de FcεR e níveis de IgE. Há um estudo recente, que fez o seguimento durante 3 anos, de doentes que tinham feito Omalizumab durante 6 anos e mostra que os doentes mantêm a sua doença controlada e com sintomas leves(30). Dos 3 casos, nenhum ainda completou o período de 6 anos e por isso mantêm o tratamento. Haverá interesse em acompanhar os casos até à altura da suspensão (que não está programada) para perceber qual a resposta clínica.

Existem vários motivos que justificam uma monitorização apertada da evolução clínica: a gravidade da patologia, o desconhecimento de algumas características do fármaco devido a curta experiência, os custos elevados, entre outros. Ainda que não existam recomendações para a forma de monitorização, os estudos apontam como principais parâmetros: a contabilização das exacerbações e das visitas ao serviço de urgência, teste AQLQ, registo dos sintomas diários, função pulmonar através dos valores de PEF e FEV₁, alterações no esquema terapêutico crónico e de SOS e registos da segurança e tolerabilidade do fármaco. No presente estudo foram avaliados todos estes parâmetros e mostraram-se realmente eficazes na monitorização, com a mais-valia de terem sido úteis na ajuda à adesão à terapêutica, uma vez que os indivíduos sentiam-se mais seguros e acreditavam mais na eficácia. Uma crítica relevante, é o facto de não ter sido utilizado o teste AQLQ que oferece informações relevantes das alterações da qualidade de vida que é um ponto-chave desta terapêutica. A alternativa com o teste ACT, mostrou-se também eficaz e o facto de não ser tão direccionado para a avaliação das actividades do dia-a-dia, foi completado com algumas entrevistas clínicas, onde foi possível avaliar as alterações reais na vida destes indivíduos.

Conclusão

Apesar de o número de casos acompanhado ser muito reduzido, existem informações importantes a reter deste trabalho. No que diz respeito a triagem dos doentes para o tratamento, o algoritmo do GINA apesar de ser fácil de aplicar na prática clínica, permite que fiquem fora do tratamento doentes que beneficiariam muito dele, como nos casos apresentados. Sendo o critério de função pulmonar com FEV1 <80%, o mais restritivo, porque doentes com asma grave e não controlada nos períodos entre as exacerbações têm muitas vezes provas funcionais respiratórias com valores próximos do normal. Em relação aos parâmetros utilizados para monitorização da resposta mostraram-se fáceis de aplicar e com boa sensibilidade e especificidade. A evolução clínica dos 3 casos aproxima-se muito do que está descrito na literatura, uma vez que a evolução foi favorável, com maior significado no caso inicialmente mais grave e a melhoria da qualidade de vida foi o ponto de maior relevo.

Com este estudo, foi possível perceber a real heterogeneidade, que esta patologia apresenta no dia-a-dia clínico, assim como a dificuldade em aplicar o algoritmo de triagem dos doentes para o tratamento com Omalizumab e os meios de monitorização. Muito importante foi também conhecer as diferenças na importância que cada paciente dá à melhoria na qualidade de vida (sendo naturalmente a paciente mais jovem, que também é atleta, a que atribui mais valor às melhorias conseguidas). Isto justifica o valor desta metodologia de estudo, que apesar de pouco abrangente e por isso ter as suas limitações, também acrescenta muita informação, que não é possível avaliar nos estudos com grandes populações.

Perspectivas Futuras

O Omalizumab, é uma terapêutica relativamente recente, está incluída nas orientações do GINA, apenas desde 2004(14), o que justifica as lacunas que ainda existem sobre o conhecimento deste fármaco e o elevado número de estudos que têm surgido e que estão em curso.

Actualmente o Omalizumab, está indicado no tratamento dos doentes com asma alérgica persistente grave não controlada, com doses elevadas de e LABA(13). No entanto, esta indicação é um pouco vaga e de difícil de aplicar na realidade clínica. Assim, ainda está em estudo o perfil ideal do doente, com indicação para o tratamento com Omalizumab(2).

Um ponto de especial interesse, é a população pediátrica. Inicialmente, o tratamento estava indicado apenas para doentes com mais de 12 anos, mas um estudo recente, mostrou que o fármaco é seguro e eficaz em crianças mais novas, alargando a população alvo para maiores de 6 anos(39). Contudo, tendo em conta que a asma tem uma prevalência significativa nas crianças com menos de 6 anos, será relevante realizar estudos nessa população, de modo a perceber se poderão ou não beneficiar deste tratamento.

A duração do tratamento, é ainda um tema de controvérsia científica. Apesar de os estudos mostrarem que não há perda de eficácia com o tratamento a longo termo, nem aumento dos efeitos adversos(31), é preciso esclarecer quando é seguro interromper o tratamento, não apenas por ser uma mais-valia para o doente, que fica livre das administrações regulares, mas principalmente porque diminuiria muito os encargos económicos do tratamento. Tendo em conta o curto período de existência do Omalizumab, os estudos existentes ainda abrangem períodos relativamente curtos de tratamento e de acompanhamento pós interrupção, sendo apenas mais ou menos consensual, que um ano de tratamento é insuficiente, porque os doentes voltam ao estado pré-tratamento. O estudo mais relevante, é um estudo sueco(30) que acompanhou 18 doentes, que fizeram tratamento durante 6 anos e foram monitorizados durante 3 anos após a interrupção e apresentaram apenas asma estável e leve, indicando que 6 anos de tratamento, podem ser suficientes para o sistema imune controlar a produção de IgE. No entanto, estamos a falar de apenas um estudo e com uma população muito reduzida, sendo necessário novos estudos, com métodos diferentes, para determinar qual a duração adequada para o tratamento.

As exacerbações são a principal causa de morte por asma, sendo por isso de grande interesse, melhorar as opções terapêuticas para esta situação de emergência. Tendo em conta que o Omalizumab não tem um início de acção rápido, poderá não ser a chave do tratamento da exacerbação. Contudo está por esclarecer se quando utilizado nesta situação

poderá acelerar o processo de recuperação, diminuir as consequências ou até mesmo prevenir novas exacerbações.

Uma outra questão que necessita de esclarecimento futuro, é a prevalência de efeitos secundários após a interrupção do tratamento, principalmente no que diz respeito às neoplasias. Apesar de a relação de causalidade parecer improvável, são necessários estudos de duração superior a um ano(9), uma vez que o desenvolvimento destas patologias é geralmente lento.

Tendo a introdução do Omalizumab, representado um importante avanço no tratamento da asma alérgica grave não controlada, muitos são os estudos que procuram mostrar a eficácia do Omalizumab em outras patologias alérgicas e não alérgicas, como a asma intrínseca. Existem já estudos que evidenciam a eficácia do Omalizumab no tratamento da urticária(40-42), da reacção de *rash* causa por imunoterapia(43), aspergilose(44), doenças gastrointestinais associadas a eosinofilia(45), rinite alérgica(46, 47) e alergia por picada de insecto(47). No entanto, apesar destes estudos, que têm a sua importância científica, é necessário investir mais nesta investigação, de modo a alargar o número de patologias, que pode ser tratada com uma terapêutica tão promissora como o Omalizumab. Actualmente, a rinite alérgica e a urticária, como patologias associadas a asma ou como patologias isoladas, são as que reúnem maior evidência científica, para que a curto prazo, o Omalizumab seja uma opção de tratamento.

Por esclarecer, está ainda o custo efectividade do Omalizumab. Embora grande parte dos estudos indique, que para o tratamento da asma persistente grave é um tratamento custo-efectivo, existem estudos que contrariam isto, porque é difícil uniformizar os estudos em relação a alguns critérios subjectivos, como a diminuição da qualidade de vida e generalizar para vários países que têm sistemas de saúde e epidemiologias da doença muito diferentes. Será portanto um tema para investir em estudos futuros.

Referências

1. Freitas MdG. Asma Brônquica na Prática Clínica. 1ª ed. Lisboa: LIDEL; 2003.
2. Pesko LJ. Omalizumab has a place in therapy for asthma disease management. *J Manag Care Pharm*. 2009 Apr;15(3):284-8.
3. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs*. 2009 May-Jun;1(3):237-46.
4. NHLBI. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/plans.htm>.
5. Solèr M. Anti-immunoglobulin E Therapy for Allergic Asthma: CMG - Current Medicine Groups; 2006.
6. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009 Nov;103(11):1725-31.
7. Subbarao P, Becker A, Brook JR, Daley D, Mandhane PJ, Miller GE, et al. Epidemiology of asthma: risk factors for development. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jan;5(1):77-95.
8. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009 Feb;39(2):193-202.
9. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab - A review of its use in the treatment of allergic asthma. 2008;22(3):189-204.
10. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1322-6.
11. Peng Z. Vaccines targeting IgE in the treatment of asthma and allergy. *Hum Vaccin*. 2009 May;5(5):302-9.
12. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):670-84.
13. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2009 update)2009: Available from: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1561>.
14. Novartis. Monografia de Produto - Xolair. Sintra: Novartis; 2006.
15. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):40-7.

16. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1410-6.
17. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):309-16.
18. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008 Oct;102(10):1371-8.
19. Miller CW, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy*. 2008;6:4.
20. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):459-65.
21. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002 Nov;20(5):1088-94.
22. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010;6(1):32.
23. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jun;39(6):788-97.
24. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2):184-90.
25. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):636-42.
26. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004 May;23(5):723-9.
27. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Mar;117(3):549-56.
28. Boron W, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1st ed: Saunders; 2002.
29. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009 Mar;18(1):41-9.

30. Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*. 2010 Jan;65(1):56-60.
31. Ohta K, Yamamoto M, Sato N, Ikeda K, Miyamoto T. One year treatment with omalizumab is effective and well tolerated in Japanese Patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergol Int*. 2010 Jun;59(2):167-74.
32. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004 Feb;23(2):287-91.
33. Steiss JO, Stroehner P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma*. 2008 Apr;45(3):233-6.
34. Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J Asthma*. 2008 Apr;45(3):173-81.
35. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010 Sep;104(9):1381-5.
36. Novartis. Xolair - Omalizumab. [cited 2011 May]; Available from: <http://www.xolair.com>.
37. 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 Mar;60(3):302-8.
38. Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2008 May;63(5):592-6.
39. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1210-6.
40. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Aug;99(2):190-3.
41. Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: a case report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):252-4.
42. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):68-72.
43. Finegold I. Issues in stinging insect allergy immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;8(4):343-7.

44. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax*. 2007 Mar;62(3):276-7.
45. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):594-601.
46. Kaliner MA. Omalizumab and the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 May;4(3):237-44.
47. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):8-15; quiz 6-7.

Anexos

Anexo 1 - Termo de consentimento informado

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu(nome do(a) paciente), declaro ter sido esclarecido(a) claramente sobre o estudo de investigação em que vou participar.

Estou ciente que o objectivo deste estudo é meramente académico, inserindo-se no Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, intitulado “Omalizumab na prática clínica - estudo de casos”

Declaro que fui informado quanto à inexistência de benefícios directos com a realização do projecto e estou ciente que tenho direito de não participar na investigação sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para o meu atendimento dentro da instituição onde o projecto se realiza.

Foram garantidas a privacidade e a confidencialidade dos dados fornecidos e preservação do anonimato dos participantes do estudo.

Pelo presente instrumento, manifesto expressamente a minha concordância e o meu consentimento para participar na investigação acima descrita.

Local e data: _____

Assinatura do doente: _____

Anexo 2 - Questionário ACT

Teste ACT (Asthma Control Test)

Nome Paciente: _____
 Data: _____

Score

1. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência a sua asma lhe impediu de fazer as coisas no trabalho, na escola ou em casa?

1-Todo o tempo / 2-Quase todo o tempo / 3-Algumas vezes / 4-Raramente / 5-Nunca

2. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência teve falta de ar?

1-Mais de uma vez por dia / 2-Uma vez por dia / 3-3 a 6 vezes por semana / 4-1 ou 2 vezes por semana / 5-Nunca

3. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência os seus sintomas de asma (tosse, falta de ar, chiado, aperto ou dor no peito) o acordaram durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

1-4 ou mais noites por semana / 2-2 ou 3 noites por semana / 3-1 vez por semana / 4-1 ou 2 vezes / 5-Nunca

4. Durante as últimas 4 semanas, com que frequência usou a medicação de alívio (como por exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

1-3 ou mais vezes por dia / 2-1 ou 2 vezes por dia / 3-2 ou 3 vezes por semana / 4-1 vez por semana ou menos / 5-Nunca

5. Durante as últimas 4 semanas, como avalia o controlo da sua asma?

1-Não controlada / 2-Mal controlada / 3-Algo controlada / 4-Bem controlada / 5-Totalmente controlada

Resultados: Asma controlada ACT > 21
 Asma parcialmente controlada ACT 19-20
 Asma não controlada = ou <18

Score total:

Anexo 3 - Níveis de controlo da asma segundo o GINA

Níveis de controlo da asma segundo o GINA*

Características	Controlada (todas as situações abaixo indicadas)	Parcialmente controlada (1 ou 2 características presentes numa semana)	Não controlada
Sintomas diurnos	Até 2x por semana	Mais 2x por semana	3 ou mais características de asma parcialmente controlada presentes numa semana †‡
Limitação de actividades	Nenhuma	Qualquer limitação	
Sintomas nocturnos	Nenhum	Qualquer sintoma nocturno	
Necessidade de medicação SOS	Até 2x por semana	Mais 2x por semana	
Função pulmonar (PEF ou FEV ₁)**	Normal	<80% do valor previsível ou do melhor valor pessoal	

Avaliação de Risco Futuro (risco de exacerbações, instabilidade, declínio rápido da função pulmonar, efeitos secundários)

Características associadas com um risco aumentado de eventos adversos incluem: Difícil controlo clínico, exacerbações frequentes no ano anterior, episódio prévio requerendo cuidados intensivos devido a asma, FEV₁ baixo, exposição ao fumo de tabaco, medicação em doses altas.

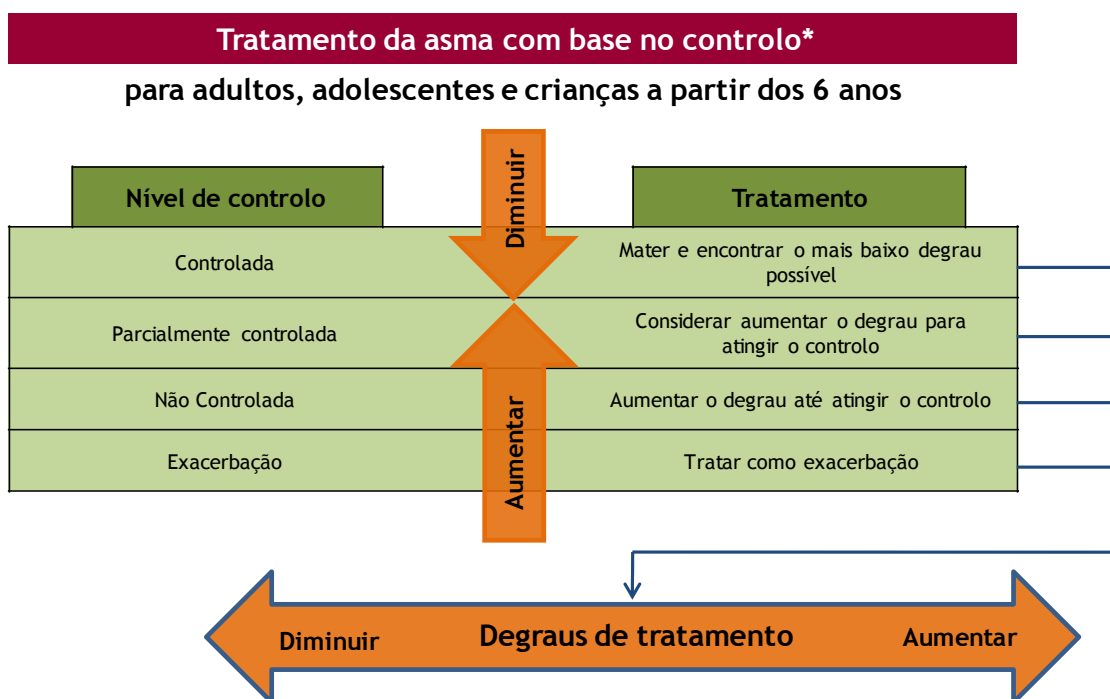
* GINA - *Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [Programa Mundial para a Asma: Estratégia Global para o Tratamento e a Prevenção da Asma], Revisto em 2009; www.ginasthma.org, adaptado.

** Os testes de função pulmonar não são fidedignos em crianças com idade igual ou inferior a 5 anos.

† Por definição, uma exacerbação em qualquer semana torna a asma em não controlada nessa semana.

‡ Qualquer exacerbação deverá levar à reavaliação da terapêutica de manutenção, de modo a garantir a sua adequação.

Anexo 4 - Tratamento da asma com base no controlo



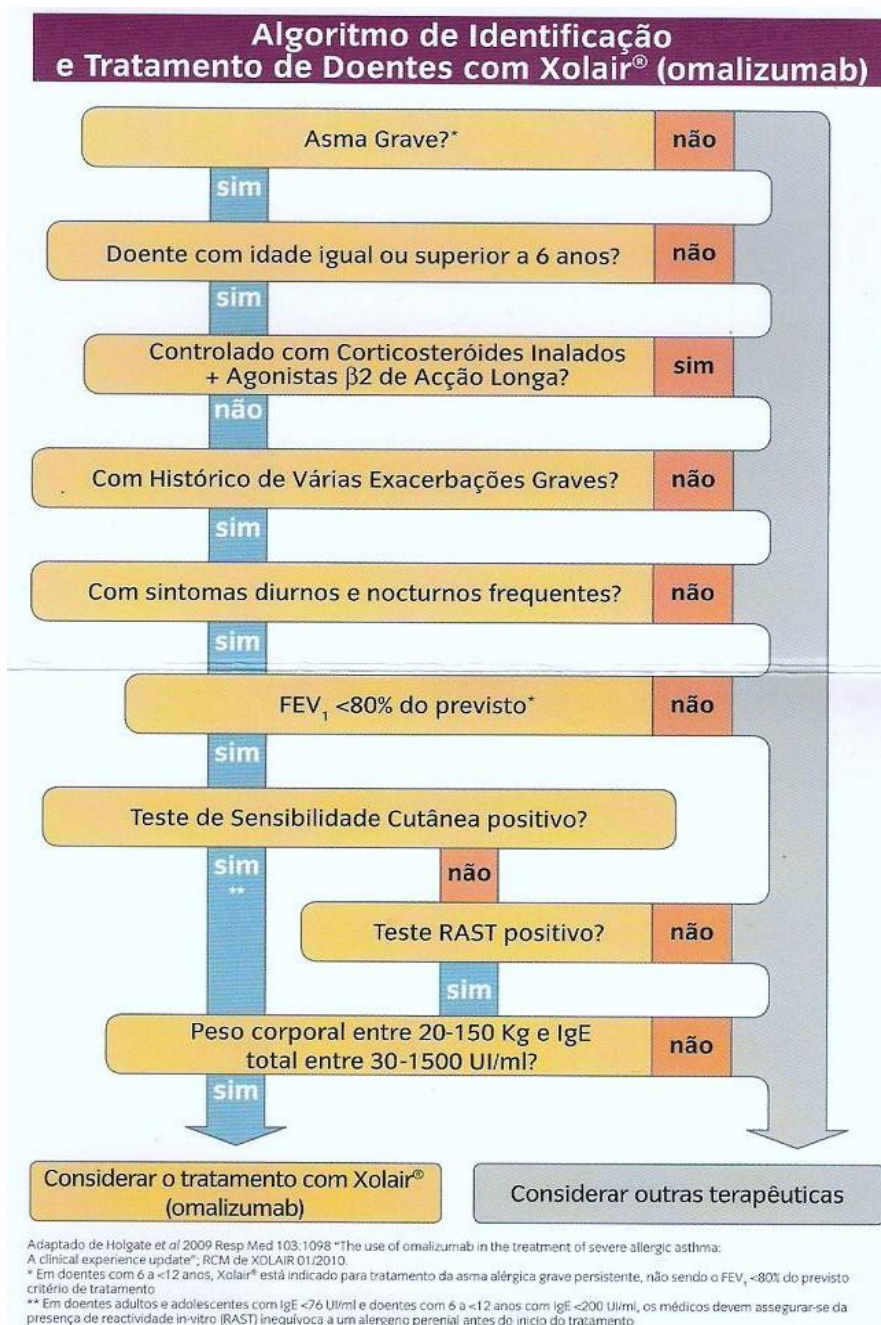
Anexo 5 - Esquemas terapêuticos de acordo com a gravidade.

Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5	
Educação do doente e controlo do meio ambiente					
Quando necessário: agonista- β_2 de acção curta					
Opções de controlo	Nenhuma	Escolher 1 opção	Escolher 1 opção	Acrescentar 1 ou mais	Acrescentar 1 ou ambas
		Dose baixa de CI (corticosteróides inalados)	Dose baixa de CI + agonista- β_2 de acção longa	Dose média ou alta de CI + agonista- β_2 acção longa	Anti-IgE (Xolair [®])
		Anti-Leucotrienos	Dose média ou alta de CI	Anti-leucotrienos	Corticosteróides orais (dose mais baixa possível)
			Dose baixa de CI + Anti-leucotrienos	Teofilina de libertação lenta	
		Dose baixa de CI + Teofilina de libertação lenta			



* GINA - Global Initiative for Asthma: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [Programa Mundial para a Asma: Estratégia Global para o Tratamento e a Prevenção da Asma], Revisto em 2009; www.ginasthma.org, adaptado.

Anexo 6 - Algoritmo de identificação e tratamento de doentes com Omalizumab



Anexo 7 - Algumas especificações técnicas do Omalizumab.

Posologia e modo de administração

O tratamento com Xolair® deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento da asma grave persistente.

Posologia - A dose apropriada e a frequência de utilização de Xolair® são determinadas pela IgE (UI/ml) de base, medida antes do início do tratamento, conjuntamente com o peso corporal (kg). Antes da administração da dose inicial, os doentes devem ter determinado os seus níveis de IgE, por qualquer ensaio de soro comercial de IgE total, para a determinação da sua dosagem. Com base nestas medidas, podem ser necessários 75 a 600 mg de Xolair® em 1 a 4 injeções por cada administração.

Doentes com níveis de IgE menores que 76 UI/ml tiveram menores probabilidades de sentir benefícios. Antes de iniciar o tratamento os médicos prescritores devem assegurar-se que os doentes adultos e adolescentes com IgE abaixo de 76 UI/ml e crianças (6 a <12 anos de idade) com IgE abaixo de 200 UI/ml tenham reactividade *in-vitro* (RAST) inequívoca a um alérgeno perenal.

Veja a tabela 1 para um gráfico de conversão e as tabelas 2 e 3 para os gráficos de determinação de dose em adultos, adolescentes e crianças (6 a <12 anos de idade). Os doentes cujos níveis de IgE basal ou peso corporal em quilogramas estejam fora dos limites da tabela de doses não devem utilizar Xolair®.

A dose máxima recomendada é de 600 mg de Omalizumab cada duas semanas.

Tabela 1: Conversão da dose em número de frascos para injectáveis, número de injeções e volume total de injeção para cada administração.

Dose (mg)	Número de Frascos		Número de injeções	Volume total de injeção (mL)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6mL = dose máxima disponibilizada por frascos (Xolair 75mg)

^b 1,2mL = dose máxima disponibilizada por frasco (Xolair 150mg)

^c ou use 0,6mL de um frasco de 150mg

Tabela 2: ADMINISTRAÇÃO CADA 4 SEMANAS. Doses de Xolair (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 4 semanas.

IGE Basal (IU/mL)	Peso Corporal (Kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
?30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	300	
>200-300	150	150	225	300	300	Administração cada 2 semanas Ver tabela 3				
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								
>600-700	300									

Tabela 3: ADMINISTRAÇÃO CADA 2 SEMANAS. Doses de Xolair (miligramas por dose) administradas por injeção subcutânea cada 2 semanas.

IGE Basal (IU/mL)	Peso Corporal (Kg)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	
?30-100	Administração cada 4 semanas										
>100-200	Ver tabela2										
>200-300						225	225	225	300	375	
>300-400					225	225	225	300	300	450	525
>400-500				225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600		
>600-700		225	225	300	375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600	NÃO ADMINISTRAR - Informação					
>1100-1200	300	300	450	525	600	indisponível para recomendação de dose					
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

Duração do tratamento, monitorização e ajuste de dose

Xolair destina-se a tratamento de longa duração. Os ensaios clínicos demonstraram que demora pelo menos 12-16 semanas até que o tratamento com Xolair mostre eficácia. Os doentes devem ser avaliados pelo seu médico 16 semanas após o início do tratamento, para verificar a eficácia do mesmo, antes de serem administradas mais injeções. A decisão de continuar Xolair após as 16 semanas, ou em ocasiões subsequentes, deve ser baseada na observação de uma melhoria marcada no controlo geral da asma (ver secção 5.1, Avaliação

geral médica da eficácia do tratamento). A descontinuação do tratamento com Xolair resulta geralmente no regresso a níveis elevados de IgE livre e sintomas associados. Os níveis de IgE total são elevados durante o tratamento e mantêm-se elevados até um ano após a sua descontinuação. Assim, o teste repetido de níveis de IgE durante o tratamento com Xolair não deve ser utilizado como guia para a determinação da dose. A determinação da dose, após as interrupções de tratamento que durem menos de um ano, deve ser baseada em níveis séricos de IgE obtidos aquando da determinação da dose inicial. Os níveis séricos de IgE total podem ser avaliados novamente para determinação da dose se o tratamento com Xolair tiver sido interrompido por um ano ou mais. As doses devem ser ajustadas para alterações significativas de peso corporal (ver tabelas 2 e 3).

