

ANTI-IGE: UMA NOVA PROPOSTA NO TRATAMENTO DA ASMA

Sonia Ferrari Peron*

Doenças respiratórias alérgicas (rinite e asma brônquica) são doenças inflamatórias das vias aéreas que estão em ascensão em muitos países. A asma está entre as doenças crônicas mais prevalentes, afetando 300 milhões de pessoas mundialmente, com um aumento previsto de 100 milhões em 2025.

A Organização Mundial de Saúde estima que a asma é responsável por 239.000 mortes por ano em todo o mundo (0,4% de todas as mortes atribuíveis a doenças).

Em 1998, foi publicado estudo multicêntrico realizado em 56 países, que mostrou uma variabilidade de asma ativa de 1,6 a 36,8%, entre crianças e adolescentes, estando o Brasil em 8º lugar, com uma prevalência média de 20%.¹

Desde 1993, a fim de normalizar os procedimentos em asma no mundo, iniciou-se o programa "Global Initiative for Asthma" (GINA), cujas diretrizes foram publicadas subsequentemente e atualizadas recentemente.²

Segundo o GINA, a gravidade da asma é classificada de acordo com as características clínicas da doença em intermitente e persistente, e está subdividida em leve, moderada e grave, sendo que o tratamento ambulatorial proposto é baseado nesta classificação.

Para um controle ideal da asma, as diretrizes do GINA recomendam que o tratamento seja administrado em passos, aumentando as medicações até que os sintomas sejam adequadamente controlados.

O tratamento da asma intermitente leve se baseia no uso de broncodilatadores de resgate, conforme necessário, e doses crescentes de corticosteróides inalados são indicados para controlar as asma persistentes leves, moderadas ou graves.

Ainda em casos de asma persistente grave pode-se precisar acrescentar outros medicamentos para atingir um controle adequado da doença, tais como 2-agonista de longa duração, teofilinas, cromonas e antagonistas de leucotrienos.

Cerca de 5 a 10% de todos os casos de asma se enquadram como asma persistente grave e esses pacientes apresentam incidência mais alta de internação hospitalar recorrente e morte.

Um estudo prospectivo realizado na França, em 2002, mostrou que os pacientes classificados com asmáticos persistentes graves foram responsáveis por mais que o dobro dos custos diretos, como consultas, exames suplementares, procedimentos médicos, fisioterapia, cuidados domésticos, serviços de ambulância, medicações e suprimentos médicos quando comparados aos asmáticos persistentes moderados, que correspondem a 25% - 30% de toda a população de asmáticos.³

Outros estudos realizados na Espanha e Itália também revelaram que os custos globais, diretos e indiretos, são maiores em pacientes com asma persistente grave.^{4,5}

Existe uma clara necessidade não atendida para um tratamento efetivo e seguro de asma persistente grave, que é inadequadamente controlada apesar de seguidos os passos preconizados pelo GINA. Drogas experimentais, incluindo metotrexate, ciclosporina, azatioprina, cloroquina,

troleandomicina e sais de ouro têm falhado em demonstrar uma proporção aceitável de risco-benefício. Portanto, esse grupo de pacientes constitui uma população desafiadora, com poucas opções terapêuticas disponíveis.

Muito se tem estudado sobre a fisiopatologia da asma nos últimos anos, sendo que há apenas três décadas a asma tem sido considerada uma doença inflamatória crônica, na qual estão envolvidos linfócitos do tipo 2, citocinas, mastócitos, imunoglobulina E (IgE) e vários outros mediadores químicos.

Desde a descoberta dos anticorpos IgE, ocorrida em 1968, nossos conhecimentos sobre os mecanismos de alergia avançaram muito e podemos diferenciar doenças respiratórias, como a asma, em alérgica (atópica) da não-alérgica, conhecida também como intrínseca.

Asma alérgica é uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos mediados por anticorpos IgE. Estes têm papel central na iniciação e propagação da cascata inflamatória e resposta alérgica através da ativação de receptores de IgE presentes nas células efectoras.

A despeito do avançado conhecimento da fisiopatologia da asma e de outras doenças alérgicas, o tratamento preconizado até o momento nada tinha a ver com o bloqueio dessa cascata alérgica.

Pensando nisso, novas pesquisas foram delineadas para tratar a asma alérgica antagonizando IgE por anticorpos anti-IgE, com o objetivo de reduzir a inflamação das vias aéreas. Dentre essas pesquisas, foi desenvolvida uma nova droga: o omalizumabe.

Trata-se de um anticorpo anti-IgE monoclonal recombinante e humanizado que se liga à IgE livre e impede as reações IgE-mediadas subsequentes. A molécula é constituída por uma estrutura de imunoglobulina humana G (IgG), sobre a qual é enxertada a região variável da fração Fab de anticorpo anti-IgE desenvolvido em camundongos.

O omalizumabe se liga seletivamente à fração Fc da IgE circulante e, conseqüentemente, previne a ligação da IgE ao mastócito e outras células efectoras. Sem essa ligação, os mastócitos não reconhecem os alérgenos, prevenindo a ativação celular pelos antígenos e os subsequentes sintomas da asma. Ainda diminui os níveis séricos de IgE de maneira dose-dependente, reduz a quantidade dos receptores de IgE nas células efectoras e melhora significativamente os parâmetros inflamatórios das vias aéreas.

Os complexos formados pela união do omalizumabe com a IgE são pequenos e não capazes de ativar complemento ou desencadear doenças de imunocomplexos, e os efeitos adversos são comparáveis ao placebo.

Comparações com outras terapias para asma devem ser ainda conduzidas, mas a eficácia clínica e sua tolerabilidade indicam que omalizumabe é uma opção viável no tratamento da asma alérgica.

Um sistema de revisão do “Cochrane Database” publicado em 2004, incluindo oito estudos num total de 2.037 asmáticos alérgicos com elevados níveis de IgE sérico, e utilizando omalizumabe por via subcutânea ou intravenosa, mostrou que omalizumabe foi bem tolerado. Mais de 50% dos pacientes foram capazes de reduzir as doses, ou até mesmo de se livrar do uso de corticóides inalados diariamente, e houve redução das exacerbações por asma e do uso de broncodilatador de resgate.⁶

Atualmente, reconhece-se que alguns pacientes com asma persistente grave permanecem inadequadamente controlados apesar de corticosteróides inalados em alta dose,

2-agonistas de longa duração e medicação de controle adicional. Para esse grupo especial de pacientes, o anti-IgE foi incluído como opção terapêutica adicional na atualização de 2004 das diretrizes do GINA, publicada em 2005.²

Omalizumabe é lentamente absorvido através da administração subcutânea ou intravenosa, e sua eliminação média é de 26 dias, o que permite aplicações espaçadas da droga. A dose de omalizumabe é calculada pelo peso corpóreo e níveis de IgE sérico pré-tratamento, que devem estar entre 30 e 700 UI/ml. As aplicações devem ser administradas em ambiente hospitalar, por um profissional da área da saúde, a cada 2 - 4 semanas por tempo ainda não bem estabelecido.

Atualmente, nos Estados Unidos há mais de 25.000 pacientes em uso de omalizumabe, alguns já completando três anos de tratamento.

No Brasil, o omalizumabe, comercializado com o mesmo nome dos demais países - Xolair[®] -, está disponível desde outubro de 2004.

Concluindo, entendemos que a terapia com omalizumabe é um importante novo tratamento para asma alérgica de difícil controle, pois age no início da fisiopatologia da asma, evitando a degranulação dos mastócitos e a conseqüente liberação de mediadores inflamatórios. Como muitos dos mecanismos fisiopatológicos são comuns em todas as doenças alérgicas mediadas por IgE, o omalizumabe deverá

também ser indicado nas rinites e dermatites atópicas.⁷

Isto será particularmente verdade se o custo dessa medicação for reduzido no futuro ou se formas de financiamento público ou mesmo privado forem desenvolvidas para sua utilização, pois cada dose deste medicamento custa em torno de R\$ 1.800,00 (mil e oitocentos reais).

Portanto, o omalizumabe ainda está longe de ser um medicamento acessível a esse grupo tão sofrido de asmáticos, particularmente em países em desenvolvimento como o Brasil, em que uma parcela grande de pacientes poderia se beneficiar do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998; 351(9111):1225-32.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02-3659. Issued January 1995 (updated 2002). Management Segment (Chapter 7): updated 2004 from the 2003 document (published 2005).
3. Godard P, Chanez L, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002; 19:61-7.
4. Serra Batles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998; 12:1322-6.
5. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilization. *Eur Respir J*. 2004; 23:723-9.
6. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walkers EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Update In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2):CD003559.
7. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Bloqq M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumabe in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy*. 2004; 59:709-17.