



Avanços recentes no emprego de imunobiológicos nas doenças alérgicas

Recent advances in the use of biologicals in allergic diseases

Priscila Geller Wolff, MD¹; Mario Geller, MD¹

RESUMO

O uso de imunobiológicos, já consagrados como importantes avanços terapêuticos na Reumatologia, para o tratamento de pacientes com doenças autoimunes do tecido conjuntivo, e na Gastroenterologia, no manejo de pacientes com doenças intestinais inflamatórias, inicia uma trajetória também muito promissora no controle mais eficaz de várias condições em Alergia-Imunologia, incluindo asma grave eosinofílica, urticária crônica espontânea, dermatite atópica, e esofagite eosinofílica. É possível que futuramente, tal como na Oncologia, possam ser empregadas várias combinações de drogas visando um melhor controle da alergia, baseado sempre que possível na caracterização dos diversos endótipos e fenótipos estabelecidos. No presente artigo, é feita uma revisão objetiva e atualizada de vários agentes imunobiológicos em Alergia: omalizumabe (anti-IgE), anti-IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe), dupilumabe (anti-subunidade alfa do receptor de IL-4), quilizumabe (anti-receptor M1 *prime* de membrana da IgE nas células-alvo), anti-TSLP (AMG 157), e lebrikizumabe (anti-IL-13). Futuramente, novos agentes imunoterapêuticos poderão surgir, com potencial de melhorar as atuais estratégias para tratamento das doenças alérgicas mais complexas e graves, de difícil controle.

Descritores: Imunobiológicos, anticorpos monoclonais, asma eosinofílica, asma grave, dermatite atópica, urticária crônica espontânea, esofagite eosinofílica.

¹ Clínica Geller de Alergia e Imunologia, Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência para:

Mario Geller
E-mail: drmariogeller@gmail.com

ABSTRACT

The use of biologicals, currently recognized as an important therapeutic advance in the fields of rheumatology – in the treatment of patients with autoimmune connective tissue disorders – and gastroenterology – in the management of patients with inflammatory bowel disease – has also shown promising results in terms of a more effective control of different conditions in the field of allergy and immunology, including severe eosinophilic asthma, chronic spontaneous urticaria, atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. Similarly to what has been seen in oncology, it is possible that, in the future, several drug combinations can be used with the aim of better controlling atopic conditions, whenever possible based on the characterization of established endotypes and phenotypes. This article presents an objective, up-to-date review of the use of different biologicals in allergy, namely, omalizumab (anti-IgE), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, and benralizumab), dupilumab (anti-alpha subunit of the IL-4 receptor), quilizumab (anti-M1 *prime* membrane receptor of IgE in target cells), anti-TSLP (AMG 157), and lebrikizumab (anti-IL-13). In the future, other biological agents may be developed, with the potential to improve the treatment strategies currently available for more severe, complex, difficult-to-control allergic diseases.

Keywords: Biologicals, monoclonal antibodies, eosinophilic asthma, severe asthma, atopic dermatitis, chronic spontaneous urticaria, eosinophilic esophagitis.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 17/11/2014,
aceito em: 08/04/2015.

INTRODUÇÃO

O tratamento de doenças inflamatórias crônicas com imunobiológicos tem sido amplamente estudado há quase duas décadas, desde o início de sua utilização na Reumatologia, onde grandes avanços foram capazes de controlar doenças graves como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, dentre outras.

Desde então, outras doenças cuja inflamação é parte do processo fisiopatológico têm sido abordadas com terapias imunobiológicas, nas quais um alvo terapêutico específico é objetivado para o controle clínico daquela condição em particular.

A terapia com imunobiológicos nas doenças alérgicas iniciou com o uso bem sucedido de Omalizumabe no controle da asma alérgica moderada a grave, a partir de 2005. Mais recentemente, Omalizumabe obteve aprovação pelo FDA (<http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm089829.pdf>) e União Europeia (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000606/WC500160092.pdf) para tratamento de urticária crônica espontânea, e está sob avaliação pela ANVISA no Brasil para esta indicação.

As terapias imunobiológicas nas doenças alérgicas compreendem um vasto campo, com crescimento marcante de novas drogas em estudo e em uso clínico nos últimos anos. No presente artigo, abordaremos o uso dos mais recentes imunobiológicos em asma, rinite, dermatite atópica, urticária crônica espontânea e esofagite eosinofílica, atualizando seus mecanismos de ação e perspectivas terapêuticas.

OMALIZUMABE ALÉM DA ASMA

Omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE, foi inicialmente aprovado como terapia aditiva para asma alérgica persistente moderada a grave, sem resposta satisfatória a altas doses de corticosteroide inalatório associado a beta-agonista de ação prolongada, reduzindo tanto os níveis da IgE livre circulante, como dos receptores de alta afinidade para a região Fc da IgE (FcεRI) na membrana de mastócitos. Ambas as ações são essenciais para que haja redução da ativação de mastócitos e basófilos^{1,2}. A eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com asma estão bem estabelecidas¹.

Estudos têm demonstrado que o omalizumabe pode suprimir reações cutâneas através da redução dos níveis de FcεRI em basófilos e mastócitos. Estas evidências foram obtidas a partir de estudos do uso de omalizumabe em pacientes com urticária crônica espontânea que mantinham sintomas apesar do tratamento maximizado com anti-histamínico. Estudo inicial multicêntrico de fase II, randomizado, placebo-controlado envolvendo

139 pacientes, mostrou bom perfil de segurança do omalizumabe e diminuição dos sintomas de urticária crônica espontânea³. Estudo de fase 3 publicado por Maurer e cols. comparou o efeito de diferentes doses na eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com urticária crônica idiopática moderada a grave, que mantinham sintomas em uso de terapia anti-histamínica. Foram comparadas as doses de omalizumabe de 75 mg, 150 mg e 300 mg ou placebo, dadas por via subcutânea, a cada 4 semanas por 3 meses, seguidas de período observacional de 16 semanas. Concluiu-se que omalizumabe nas doses de 150 e 300 mg reduziu de forma significativa os sinais e sintomas clínicos da urticária crônica espontânea em pacientes não controlados com anti-histamínicos em doses aprovadas. A frequência de eventos adversos foi semelhante em todos os grupos. Eventos adversos graves, definidos como sintomas associados a incapacidade de realizar atividades funcionais e sociais habituais, foram relatados em 9 dentre os 323 pacientes que participaram do estudo, sendo mais comuns no grupo em uso de 300 mg a cada 4 semanas (6%) que no grupo placebo (3%) ou nos grupos que receberam 75 mg ou 150 mg (1% cada). Nenhum caso de anafilaxia foi observado⁴.

Outro importante estudo de omalizumabe em pacientes com urticária crônica espontânea apesar da terapia combinada padrão (anti-histamínicos em doses até 4 vezes superiores às recomendadas, em adição a anti-H₂, antagonistas de receptores de leucotrienos ou ambos) foi publicado por Kaplan e cols. evidenciando que a terapia com anti-IgE foi bem tolerada e reduziu os sintomas de urticária durante 6 meses de tratamento com 300 mg de omalizumabe subcutâneo, a cada 4 semanas, tendo perfil de segurança semelhante ao relatado em estudos com asma, tendo o benefício clínico sido mantido na semana 24 do estudo⁵. De forma interessante, o mecanismo de ação do omalizumabe em urticária crônica parece ser diferente daquele na asma alérgica. Na urticária, a dose do omalizumabe independe do nível de IgE sérica e os resultados são visualizados mais precocemente, muitas vezes em 12 horas após esta terapia. O mecanismo pelo qual omalizumabe funciona para diminuir os sintomas da urticária crônica espontânea não foi ainda elucidado completamente. Estudos têm demonstrado que a ligação da IgE circulante pelo omalizumabe leva à diminuição da IgE livre em poucas horas após a administração, e a regulação negativa da expressão de FcεRI na membrana de basófilos sanguíneos e mastócitos em duas e oito semanas, respectivamente. Acredita-se que a redução da expressão de FcεRI em mastócitos e basófilos seja um evento central para a diminuição da degranulação e ativação dessas células, levando à melhora da urticária⁴.

Nas urticárias físicas, que correspondem a cerca de 20% das urticárias crônicas, há também relatos de

melhora com omalizumabe, incluindo urticária ao frio, colinérgica, solar, urticária por pressão tardia, dermografismo e anafilaxia induzida por exercício. No entanto, não foram publicados estudos controlados, randomizados, nestas condições clínicas⁶⁻¹⁰.

IMUNOBOLÓGICOS EM OUTRAS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

Outras indicações dermatológicas em que os imunobiológicos têm sido investigados são o uso de antagonistas de TNF- α (infliximabe, etanercept e adalimumabe) e rituximabe (anti-CD20) na urticária crônica e na dermatite atópica¹¹. Há também relatos do uso de omalizumabe e mepolizumabe na dermatite atópica. Entretanto, não há ainda estudos controlados com número suficiente de pacientes para permitir recomendações precisas quanto à eficácia e segurança destes agentes. Na dermatite atópica, a resposta a biológicos parece depender de aspectos fenotípicos e da variabilidade individual¹¹. Portanto, atualmente há evidência consistente da eficácia do omalizumabe em pacientes com urticária crônica espontânea. No entanto, há perspectiva de que o melhor entendimento fisiopatológico desta e de outras condições permita a investigação de outras drogas biológicas para o controle das doenças dermatológicas imunomediadas¹¹.

ANTICORPOS ANTI-IL-5: MEPOLIZUMABE, RESLIZUMABE, E BENRALIZUMABE

A asma de difícil controle e grave requer, em alguns casos, o uso de glicocorticoides orais para seu controle adequado, apesar do tratamento com altas doses de corticosteroides inalatórios. No entanto, o uso de forma regular de corticosteroide oral pode ocasionar sérios eventos adversos, havendo uma crescente necessidade de desenvolvimento de drogas que possam ter um efeito poupador de corticosteroide sistêmico¹².

A asma está associada à eosinofilia em 40 a 60% dos pacientes, e o nível desta correlaciona-se com a gravidade da asma. O infiltrado neutrofílico pode ocorrer de forma menos frequente na asma grave. Diversos estudos têm demonstrado que o risco de exacerbações graves de asma pode ser reduzido através da administração de terapias que reduzam o número de eosinófilos nas vias aéreas. Portanto, ter como alvo a IL-5 ou o seu receptor (IL-5R) é uma abordagem promissora no controle do dano tecidual que ocorre na asma eosinofílica, com melhor controle clínico da doença. Anticorpos monoclonais anti-IL-5 (mepolizumabe e reslizumabe) estão sendo investigados. Ao se ligarem à IL-5 livre, previnem a sua ação no nível do receptor IL-5R α . Além disso, estudos também têm sido

conduzidos com anticorpo anti-IL-5R (benralizumabe), que liga-se diretamente ao receptor de IL-5.

Mepolizumabe

O uso de anticorpos anti-IL-5 no passado não evidenciou resultados benéficos em pacientes com asma baseando-se somente nos critérios clínicos. O grande desafio dos estudos com anti-IL-5 em asma foi a identificação de biomarcadores que selecionassem adequadamente a população asmática que se beneficiaria desta abordagem terapêutica. Desta forma, evidenciou-se que um “fenótipo eosinofílico” caracterizaria uma população com provável resposta anti-IL-5. Esta caracterização do “fenótipo eosinofílico” foi baseada em contagem de eosinófilos no sangue periférico (> 300 células/ μ l mesmo em uso de corticosteroides) e no escarro induzido (> 3%).

O mepolizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga e inativa a interleucina 5 (IL-5), citocina envolvida no recrutamento e ativação de eosinófilos da medula óssea para os sítios inflamatórios, demonstrou ser eficaz na redução das exacerbações de asma em pacientes com asma eosinofílica grave. Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 135 pacientes com asma eosinofílica grave que necessitavam de uso diário de corticosteroide oral, o mepolizumabe na dose de 100 mg, via subcutânea, a cada 4 semanas (total de 20 semanas) demonstrou significativo efeito poupador de corticosteroide oral, com redução das exacerbações e melhora do controle dos sintomas de asma. O perfil de segurança do mepolizumabe foi similar ao do placebo¹³.

Em outro estudo envolvendo 576 pacientes adultos com asma eosinofílica não controlada com altas doses de corticosteroide inalatório, foi estudado o uso de mepolizumabe nas doses de 75 mg, via endovenosa, e 100 mg, via subcutânea, ou placebo, a cada 4 semanas, por 32 semanas. O mepolizumabe, tanto intravenoso como subcutâneo demonstrou redução significativa das exacerbações de asma (redução de 47%) e melhora nos marcadores de controle da asma (escores de sintomas e de qualidade de vida), com perfil de segurança adequado¹⁴.

Neste momento, é razoável considerar a terapia anti-IL-5 para pacientes com asma grave, que estejam em uso de altas doses de corticosteroides sistêmicos e que mantêm uma elevada contagem eosinofílica no escarro ou no sangue periférico, independente do estado atópico¹⁵.

Estudos em esofagite eosinofílica, entidade clínica de prevalência crescente e importância mundial, na qual há infiltração eosinofílica em biópsias do esôfago (> 15 eosinófilos por campo), demonstraram um papel

relevante da terapia com anti-IL-5 no controle dos sintomas e na redução de eosinófilos e mastócitos em nível histopatológico. Estudos com mepolizumabe em adultos com esofagite eosinofílica evidenciaram redução em 54% de eosinófilos no esôfago. Estudos em crianças também mostraram resultados benéficos de anti-IL-5 em esofagite eosinofílica, com redução significativa de mastócitos, células IL-9+ e de eosinófilos no epitélio esofágico. Como os eosinófilos produzem IL-9, estas células desempenham um papel de estímulo ao crescimento de mastócitos, sendo importante na mastocitose esofágica. Portanto, tratamento com mepolizumabe teria uma ação indireta inibitória no recrutamento e proliferação de mastócitos, reduzindo a presença destas células na esofagite eosinofílica. Estudos randomizados controlados com reslizumabe em esofagite eosinofílica também mostraram redução de 67% de eosinófilos esofageanos após o tratamento¹⁶.

Reslizumabe

Reslizumabe é também um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5, investigado anteriormente para tratamento de polipose nasossinusal e que está em desenvolvimento clínico para o tratamento de asma eosinofílica^{17,18}.

Estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados em pacientes de 12 a 75 anos com asma eosinofílica moderada a grave evidenciaram benefício significativo do reslizumabe (3 mg/kg, via endovenosa, uma vez a cada 4 semanas) no volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁), melhora dos escores da doença nos questionários de controle da asma e nos relatos de melhora clínica pelos pacientes, com redução das exacerbações por asma. No entanto, em pacientes com asma grave, sem eosinofilia, os resultados não foram significantes.

Benralizumabe

Em contraste com as terapias anti-IL-5, o benralizumabe é um anticorpo monoclonal afucolizado humanizado que se liga especificamente à subunidade alfa do receptor para IL-5 humano (IL-5R α) na célula-alvo. O IL-5R é expresso quase exclusivamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A afucosilação confere uma melhor citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), o que resulta em uma depleção eosinofílica altamente eficiente por apoptose. Doses únicas e repetidas de benralizumabe em participantes de estudos de Fase II em pacientes com asma leve a grave resultaram em depleção de eosinófilos no sangue e nas vias aéreas, e a melhora nas múltiplas medidas de controle da asma, incluindo exacerbações da asma,

função pulmonar e pontuação do Questionário de Controle da Asma (ACQ-6)^{19,20-22}.

Existem poucas opções terapêuticas para pacientes portadores de asma não controlada em uso de altas doses de corticosteroides associados a beta-2 agonistas de longa duração (ICS-LABA) e outras medicações adicionais, como antagonistas de leucotrienos. A terapia anti-IgE (omalizumabe) pode aumentar o controle de pacientes com asma grave mediada por IgE. O tiotrópio é um broncodilatador anti-colinérgico de ação prolongada que, conforme demonstrado recentemente, produz melhora na função pulmonar e no risco de exacerbação em pacientes com asma grave, com efeitos inconsistentes em outras medidas do controle da asma. Como tal, novas terapias são necessárias para o controle da asma em pacientes que permanecem não controlados apesar do tratamento padrão.

Em estudos com pacientes adultos cuja asma estava mal controlada com dose média a elevada de ICS-LABA, a adição de benralizumabe produziu melhora em múltiplas medidas do controle da asma, incluindo a taxa anual de exacerbações da asma, função pulmonar e pontuações de escores de asma. O benefício clínico foi aparentemente maior nos participantes do estudo com contagens de eosinófilos no sangue $\geq 300/\mu\text{L}$ ^{23,24}. A contagem de eosinófilos no sangue abaixo da qual o benralizumabe é, em geral, ineficaz, permanece incerta nesse momento.

Os dados de eficácia e segurança obtidos até o momento dão suporte à continuidade do desenvolvimento de estudos clínicos com benralizumabe na asma.

DUPILUMABE

A asma persistente moderada a grave compreende diversos fenótipos. O perfil de inflamação Th2 está presente em aproximadamente 50% da população de asmáticos. Neste grupo há elevação do nível de eosinófilos e outros marcadores de ativação Th2, particularmente IL-4 e IL-13, que exercem seus efeitos através de dois receptores diferentes, cada um contendo uma subunidade alfa do receptor de IL-4: receptor tipo 1, ativado somente por IL-4, localizado predominantemente em linfócitos, tendo ação no controle da diferenciação Th2; e receptor tipo 2, ativado tanto por IL-4 como por IL-13, expresso amplamente em células mieloides residentes. Deste modo, anticorpos contra a subunidade alfa do receptor de IL-4 podem inibir, potencialmente, as vias desencadeadas por ambas as citocinas²⁵.

Dupilumabe, um anticorpo monoclonal completamente humano contra a subunidade alfa do receptor de IL-4, foi estudado em asma eosinofílica e demonstrou eficácia em pacientes com endótipo de asma

moderada a grave, elevação de eosinófilos (> 300 células/ μ l no sangue periférico ou > 3% de eosinófilos no escarro induzido) em uso de doses médias a altas de corticosteroide inalatório em associação a beta-2 agonistas de longa duração. Wenzel e cols. mostraram resultados excelentes do dupilumabe administrado por via subcutânea no controle da asma em estudo: houve redução de 87% na proporção de pacientes com uma exacerbação da asma e melhora significativa da função pulmonar, apesar da descontinuação de corticosteroides inalatórios e beta-2 agonistas de longa duração. Este estudo evidenciou que o dupilumabe pode ser capaz de substituir esta associação terapêutica em um subgrupo de pacientes com asma moderada a grave^{26,27}.

A ação do dupilumabe no bloqueio da inflamação Th2 demonstrou também ser útil no tratamento de outra doença relacionada, a dermatite atópica. Em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes adultos com dermatite atópica moderada a grave, em uso de corticosteroides tópicos e inibidores de calcineurina, o dupilumabe em monoterapia por período de 4 e 12 semanas, por via subcutânea, demonstrou redução do escore de eczema (EASI), melhora na avaliação do eczema pelo investigador, redução do prurido e bom perfil de segurança²⁸.

QUILIZUMABE

Quilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como especificidade o receptor de membrana da imunoglobulina E (IgE) em células-alvo. Gauvreau e cols. mostraram que o bloqueio do receptor de membrana da IgE na célula B levou à redução nos níveis séricos de IgE total e IgE alérgeno-específica, que se manteve por 6 meses após a sua administração, relacionando-se com melhora das fases imediata e tardia da asma após teste de provocação com alérgeno²⁹.

Anticorpo monoclonal que neutraliza a IgE, como o omalizumabe, liga-se especificamente à IgE solúvel, livre e circulante, prevenindo a sua ligação ao receptor nas células-alvo, sendo eficaz no controle clínico da asma. A sua utilização, no entanto, tem como desvantagens a restrição da dose e o fato de não limitar a produção de IgE.

A IgE de membrana humana contém um segmento de 52 aminoácidos terminal extracelular denominado segmento M1 *prime*, que não é expresso na IgE secretada. Anticorpos que têm como alvo o segmento M1 *prime* da IgE de membrana reduziram os níveis séricos de IgE em diversos estudos pré-clínicos.

O quilizumabe tem como alvo o M1 *prime* e exibe potente ação *in vivo* e *in vitro*. Existe um potencial de sua utilização em diversas doenças IgE-mediadas, como

rinite e asma alérgicas. A inibição da produção de IgE através do bloqueio do seu receptor de membrana pode levar a efeitos mais sustentados após o término da sua administração.

ANTI-LINFPOIETINA DO ESTROMA TÍMICO (ANTI-TSLP)

A linfopoetina do estroma tímico (TSLP) é uma citocina derivada da célula epitelial, que é produzida em resposta a estímulos pró-inflamatórios e desencadeia a inicialização da inflamação alérgica através de sua ação em células do sistema imune inato, incluindo células dendríticas, mastócitos e células progenitoras CD34+. Os níveis de RNA mensageiro para TSLP encontram-se aumentados nas vias aéreas de pacientes com asma e correlacionam-se diretamente com o nível de gravidade da mesma. Diversos estudos sugerem que o bloqueio da TSLP pode inibir vias biológicas envolvidas na fisiopatologia da asma³⁰.

O AMG 157 é um anticorpo monoclonal humanizado anti-TSLP que previne a interação da citocina com o respectivo receptor. Estudos duplo-cegos, placebo-controlados com AMG 157 em pacientes adultos com asma alérgica leve, randomizados para receberem AMG 157 (700 mg) por via intravenosa, ou placebo, evidenciaram redução da hiperresponsividade brônquica imediata e tardia; redução significativa dos níveis de eosinófilos no sangue e no escarro, e redução da fração de óxido nítrico exalado (FeNO) após provocação alérgica. Estes achados foram consistentes com a teoria do papel importante da TSLP nos processos de indução e perpetuação da inflamação alérgica na asma³¹.

LEBRIKIZUMABE

Outro importante alvo terapêutico nas doenças alérgicas é a interleucina 13 (IL-13). Estudos para desenvolvimento de antagonistas da IL-13 na asma estão em andamento.

O lebrikizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com uma modificação na região Fc da molécula para maior estabilidade, o qual se liga especificamente à IL-13. O lebrikizumabe apresenta grande afinidade pela IL-13 e neutraliza as suas atividades funcionais. A IL-13 é uma citocina Th2 de grande importância na patogênese da asma, participando do processo inflamatório, incluindo a produção de muco, produção de imunoglobulina E (IgE), hiperplasia do músculo liso, fibrose pulmonar, ativação e recrutamento de eosinófilos. Portanto, a inibição da IL-13 tem o potencial de melhora da função pulmonar dos pacientes portadores de asma leve, moderada e de difícil controle, e redução das exacerbações de asma. Níveis elevados

de IL-13 e de mRNA para IL-13 são detectáveis nas vias aéreas de pacientes asmáticos. Existem evidências de que a IL-13 desempenha um papel importante na hiperresponsividade brônquica, através de ação direta na musculatura lisa. Níveis de IL-13 mostraram-se elevados em pacientes com asma que apresentaram exacerbação aguda, fornecendo informação do papel desta citocina na patogênese da asma.

Estudos de fase II demonstraram benefício de inibição da IL-13 com o lebrikizumabe conforme medido pela alteração no VEF₁ em pacientes com asma não controlada apesar de terapia com corticosteroides inalados, com ou sem outro medicamento controlador. Foi observada uma tendência para a taxa reduzida de exacerbações graves da asma. A avaliação farmacodinâmica desse estudo também forneceu evidência de que o lebrikizumabe inibe a atividade da IL-13, conforme mostrado pelas alterações da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), ligante de quimiocina (CCL)-13, CCL-17 e IgE. A periostina sérica como biomarcador foi avaliada, e níveis basais ≥ 50 ng/mL demonstraram ser preditivos de pacientes com benefícios clinicamente significantes da terapia com lebrikizumabe. Além da eficácia do lebrikizumabe, os dados de segurança relatados não demonstraram riscos clinicamente relevantes.

Até o momento, os dados apoiam a eficácia clínica de inibição da IL-13 para prevenir a exacerbação dos sintomas asmáticos. Os estudos de lebrikizumabe no controle da asma não controlada são muito promissores, permitindo a aplicabilidade da medicina personalizada, baseada na identificação de biomarcadores específicos, com consequente melhor controle desta doença³²⁻³⁵.

REFERÊNCIAS

- Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:525-36.
- Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organ J*. 2014;7:17.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567-73.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-9.
- Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, et al. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:247-49.
- Brodská P, Schmid-Grendelmeier P. Treatment of severe cold contact urticaria with omalizumab: cases reports. *Case Rep Dermatol*. 2012;4:275-80.
- Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010;65:138-9.
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65:1494-5.
- Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63:1563-65.
- Makris M, Papadavid E, Zuberbier T. The use of biologicals in cutaneous allergies – present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:409-16.
- Kazani S, Israel E. Update in asthma 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:35-40.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-97.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-207.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1249-51.
- Otani MI, Anilkumar AA, Newbury RO, et al. Anti-IL-5 therapy reduces mast cells and IL-9 cells in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1576-82.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-84.
- Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Rezlizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-32.
- Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy*. 2011;42:712-37.
- Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, et al. Reduction in the number and severity of exacerbations following acute severe asthma: results of a placebo-controlled, randomized clinical trial with benralizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A2753.
- Busse W, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1237-44.
- Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1344-53.
- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879-90.
- Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086-96.
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388-95.
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
- Wechsler ME. Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med*. 2013;368:2511-13.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371:130-9.
- Gauvreau GM, Harris JM, Boulet LP, et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med*. 2014;6:243ra85:1-10.

30. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370:2102-10.
31. Dahlén SE. TSLP in asthma – a new kid on the block? *N Engl J Med.* 2014;370:2144-5.
32. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088-98.
33. Kim MA, Shin YS, Pham le D, et al. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:49-54.
34. Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:38-46.
35. Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics.* 2012;6:329-35.