

Terapêuticas biológicas em imunoalergologia – Pré-imunoterapia e dessensibilização

Biological therapeutics in Immunoallergy

Data de receção / Received in: 11/04/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 14/04/2017

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (4): 243-248

Luís Amaral

Interno de Formação Específica do Internato Médico de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João, Centro Hospitalar de São João, Porto

RESUMO

As doenças alérgicas afetam milhões de pessoas em todo o mundo, existindo evidência de um crescente aumento na incidência da patologia alérgica nas últimas décadas. Os tratamentos atualmente disponíveis incluem corticoesteroides e a imunoterapia com alérgenos (AIT). Porém, alguns doentes apresentam reações adversas ou refratariedade a estes tratamentos. Deste modo, existe uma grande necessidade de novas abordagens terapêuticas para melhorar a segurança e a eficácia da AIT e para doentes mal controlados. A melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos através de modelos animais e ensaios clínicos revelou potenciais alvos para novas terapêuticas, conduzindo ao desenvolvimento de vários biológicos para o tratamento das doenças alérgicas.

Palavras-chave: Anafilaxia, anti-IgE, biológicos, dessensibilização, imunoterapia, tolerância oral.

ABSTRACT

Allergic diseases affect millions worldwide, and there is growing evidence of an increase in the occurrence of allergic diseases over the past few decades. Current treatments for allergy include corticosteroids to reduce inflammation and allergen immunotherapy (AIT). However, some individuals experience treatment-resistant inflammation or adverse reactions. There is a dire need for new therapeutic approaches for individuals with poorly controlled atopic diseases and to improve the safety and effectiveness of AIT. A better understanding of allergic mechanisms through animal models and clinical trials has unveiled potential targets for new therapies, leading to the development of several biologics to treat allergic diseases.

Keywords: Anaphylaxis, anti-IgE, biologics, desensitization, immunotherapy, oral tolerance.

INTRODUÇÃO

Centenas de milhões de pessoas em todo o mundo apresentam doenças alérgicas, nomeadamente asma e rinite alérgica, alergia alimentar e dermatite atópica. Adicionalmente, o ritmo de crescimento da incidência e prevalência continua a aumentar nas últimas décadas¹.

Os tratamentos atuais para as doenças alérgicas incluem a utilização de corticosteroides, anti-histamínicos, antileucotrienos, imunoterapia com alérgeno (AIT) e/ou a evicção dos alérgenos. Apesar de estes tratamentos permitirem o controlo na maioria dos doentes, alguns apresentam eventos adversos (AE) ou alterações inflamatórias resistentes à terapêutica.

A utilização conjunta da AIT e dos biológicos poderá ser considerada para reduzir o índice de AE, aumentar a eficácia e permitir a aplicação de AIT em doentes de alto risco².

Atualmente, a maioria dos ensaios clínicos randomizados (RCT) que avaliam esta atuação conjunta durante a fase pré imunoterapia, aumento de dose ou nos períodos sazonais, estão praticamente limitados ao omalizumab (anti-IgE)³.

ASMA E RINITE ALÉRGICA

Um RCT (n=159) avaliou o impacto do omalizumab na AIT em doentes com rinite alérgica a ambrosia⁴. O omalizumab foi administrado 16 semanas antes do início de AIT e continuado mais 3 semanas. Os doentes do grupo (AIT + omalizumab) apresentaram um decréscimo de 40 % do conjunto de AEs e uma redução de 78 % de reações anafiláticas, comparativamente ao grupo com apenas AIT. Um outro estudo (n=140) comparou a AIT de gramíneas, com ou sem omalizumab, demonstrando que a adição de omalizumab apresentou um efeito intra-sazonal positivo na gravidade da sintomatologia⁵.

Um RCT multicêntrico investigou a combinação de omalizumab (administrado 16 semanas antes e durante

as primeiras 3 semanas de AIT) juntamente com AIT para 1-3 diferentes alérgenos perenes (faneras de cão ou gato ou ácaros do pó doméstico em 248 doentes asmáticos). Os doentes tratados com omalizumab apresentaram menos AE respiratórios e taxas significativamente menores de rinite alérgica sazonal (SAR). Além disso, o número de doentes que atingiram a dose de manutenção foi maior no grupo que recebeu o omalizumab⁶.

Comparativamente à AIT isolada, a adição de omalizumab também melhorou a eficácia da AIT nos sintomas e reduziu o risco de reações sistémicas⁷, como mostrado num RCT em crianças com rinite alérgica (n = 221) e num RCT multicêntrico em dupla ocultação (n = 140) em adultos com asma moderada persistente não controlada sob corticoterapia inalada (ICS)⁸. Contudo, este efeito não foi duradouro, pois não houve diferença entre os grupos nas seguintes épocas, durante as quais ambos os grupos receberam apenas SIT sem omalizumab⁹. Curiosamente, os doentes pertencentes ao grupo AIT + omalizumab apresentaram um ligeiro aumento no FEV₁ no período de seguimento.

Um estudo realizado em 221 crianças com idades entre 6-17 anos continha quatro braços de tratamento, incluindo IT com bétula, IT com gramíneas, IT com bétula + omalizumab e IT com gramíneas + omalizumab¹⁰. Os grupos de AIT que receberam omalizumab demonstraram uma redução significativa nos sintomas durante a estação polínica em comparação com AIT isolada. A necessidade de medicação de resgate com anti-histamínicos nos grupos AIT tratados com omalizumab foi particularmente baixa. A combinação de omalizumab com AIT mostrou um efeito positivo nos sintomas de SAR e os AE relacionados com AIT. Contudo, os efeitos benéficos do omalizumab parecem ser temporários.

ALERGIA ALIMENTAR

Cerca de 8 % das crianças e 5 % dos adultos relataram alergia a pelo menos um alimento¹¹. A incidência de aler-

gia alimentar tem aumentado de forma constante entre 1997 e 2007. As taxas relatadas de reação à ingestão accidental variam amplamente, com alguns relatórios indicando 5 % ao ano para a alergia ao amendoim e 42 % ao ano para a alergia ao leite¹². Embora a incidência de mortalidade relacionada com a alergia alimentar seja baixa, a evicção e o medo de ingestão accidental prejudicam significativamente a qualidade de vida das crianças com alergia alimentar e seus cuidadores¹³. A IT oral (OIT) e sublingual (SLIT) para o tratamento da alergia alimentar é uma área de investigação ativa. Embora a eficácia da AIT para a alergia alimentar ainda esteja a ser ativamente investigada, a taxa considerável de reações adversas, o tempo longo necessário para o tratamento e a evidência de uma rápida diminuição da proteção após cessação da terapia ativa para muitos doentes constituem limitações significativas.

Estudos recentes mostraram que a combinação da OIT com estratégias anti-IgE pode constituir uma abordagem terapêutica promissora^{14, 15}. O tratamento com omalizumab combinado com OIT a leite em crianças (n = 11) alérgicas ao leite de vaca levou à dessensibilização rápida na maioria dos doentes dentro de 7-11 semanas¹⁵. Nove dos 10 doentes que completaram o estudo passaram uma prova de provocação oral (PPO) em dupla ocultação, controlada por placebo e uma PPO com leite sem demonstrar qualquer sintoma. Estes doentes introduziram subsequentemente e toleraram quantidades normais de leite na sua dieta. A indução de tolerância correlacionou-se com uma redução na IgE específica do leite, um aumento na IgG4 específica do leite e uma diminuição nas respostas das células T específicas do leite¹⁶.

Um RCT de fase 2 que avaliou a utilização de omalizumab em doentes alérgicos ao amendoim (n = 45) teve de ser interrompido porque ocorreram duas reações alérgicas graves durante PPO com amendoim¹⁷. No entanto, a análise de 14 doentes que finalizaram o estudo, incluindo uma segunda PPO, demonstrou que o omalizumab levou a um aumento na tolerabilidade ao amendoim na PPO comparado com o placebo. O omalizumab

aumenta a tolerabilidade em doentes com alergia alimentar, avaliada em 14 doentes. São necessários mais estudos em amostras mais alargada para aumentar o nível de evidência.

Os resultados dos estudos com a OIT combinada com omalizumab são promissores, mas aguardam confirmação por RCT com amostras maiores.

Relativamente à experiência nacional da utilização de omalizumab pré-OIT, existem 2 relatos de casos, 1 criança com reações anafiláticas durante o protocolo de dessensibilização ao leite de vaca e que iniciou omalizumab 12 semanas antes de reiniciar OIT LV, tendo conseguido progredir para dose cumulativa de 120 mL¹⁸. Encontra-se ainda descrito um segundo caso de uma criança com anafilaxia ao látex e esofagite eosinofílica, que apresentou lesões locais (queilite e despilação da língua) com SLIT látex, tendo iniciado omalizumab e tolerado a SLIT, alcançando a dose de manutenção¹⁹.

Apesar da crescente prevalência de alergia alimentar e impacto adverso na saúde humana e qualidade de vida, há uma necessidade não satisfeita de opções terapêuticas eficazes para tratar a alergia alimentar. Os biológicos representam uma nova via para o desenvolvimento de terapias que inibem mecanismos específicos de alergia alimentar e talvez previnam a sensibilização a alergénios alimentares em primeiro lugar.

ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS

Estão publicados alguns relatos de casos de avaliação dos efeitos da combinação de imunoterapia de veneno de himenóptero (VIT) com omalizumab, apresentando resultados divergentes. Estes correspondem a casos de doentes (entre 15 e 45 anos de idade) com alergia a veneno de abelha que desenvolveram AE graves com a VIT. No primeiro caso, o omalizumab foi administrado a uma dose de 150 mg a cada 2 semanas, começando 6 semanas antes da VIT e continuando durante a duração da VIT²⁰. Embora essa combinação pareça ser protetora num doente quan-

do picado por uma abelha após 12 meses de tratamento, a redução do omalizumab para 75 mg após 24 meses levou a uma reação anafilática após a VIT nesse mesmo doente²⁰. Por outro lado, noutro caso, foi administrada uma dose única de 300 mg de omalizumab 2 semanas antes da VIT, o que permitiu ao doente tolerar a dose máxima da VIT pelo método *ultra-rush*²¹. De igual modo, num terceiro caso de um doente com mastocitose e alergia ao veneno de abelha foi administrado mensalmente 300 mg de omalizumab antes da VIT (inicialmente 7 dias e, em seguida, em intervalos mais curtos até 40 min antes da VIT), o que resultou na tolerância e numa diminuição nos níveis séricos da triptase sérica²². A redução subsequente da dose de omalizumab para 150 mg no mesmo doente conduziu a reação sistémica e a um ligeiro aumento na triptase, razão pela qual os autores regressaram à dose de 300 mg para administrações subsequentes, sem novos AE relacionados com a VIT. Por outro lado, noutro caso não se verificou um efeito positivo da utilização de 300 mg de omalizumab, uma vez por mês, com VIT *ultra-rush*, pois mesmo após a adição de omalizumab o doente era incapaz de tolerar a dose de manutenção da VIT²³.

Quanto à experiência nacional da utilização de omalizumab na VIT, existem relatos de casos em 2 centros no Norte e Sul do país, com diferentes protocolos de indução e manutenção, mas com resposta clínica positiva^{24,25}. São necessários RCT para avaliar o efeito deste tratamento de combinação (VIT + omalizumab) em doentes com alergia a veneno de himenópteros.

ALERGIA A FÁRMACOS

Encontram-se publicados alguns relatos de casos da utilização de omalizumab em doentes com reações de hipersensibilidade graves a medicamentos e que não toleraram os protocolos de dessensibilização rápida convencionais.

Destaca-se a utilização de omalizumab pré-esquema de dessensibilização ao meropenem numa adolescente com fibrose quística e antecedentes de alergia a múltiplos

fármacos, permitindo alcançar com boa tolerância a dose cumulativa de 1000 mg²⁶.

Está descrito um outro caso de dessensibilização a fármaco, relativo à insulina, num doente com diabetes tipo I que apresentou anafilaxia com a toma de insulina, confirmada com prova de provocação positiva com 2U de insulina rápida. Iniciou protocolo de dessensibilização com tolerância inicial, mas ao final de seis meses apresentou novamente reação refratária aos corticoides e aos anti-histamínicos. Neste caso foi administrado omalizumab 300 mg 2/2 semanas e ao final de 20 semanas o doente estava apenas medicado com levocetirizina 5mg/dia com boa tolerância²⁷.

Relativamente à experiência nacional existe também um relato de caso de uma doente diabética, alérgica a várias preparações de insulina e que durante o protocolo de dessensibilização com insulina glargina, não tolerava doses diárias superiores a 12U. Neste caso, por necessidade de controlo da glicémia, foram administrados 150 mg a cada 4 semanas (10 meses) e posteriormente 150 mg a cada 6 semanas (8 meses), sendo possível atingir uma dose diária de 36U de insulina sem aparecimento de sintomas²⁸.

NOVOS BIOLÓGICOS NA AIT

Até à data, a maioria dos RCT estão limitados à utilização de omalizumab. Recentemente foram publicados os resultados de um RCT em dupla ocultação controlado por placebo, que incluiu 37 participantes com rinite alérgica sazonal e que se dividiram em 3 grupos. O 1.º grupo recebeu SCIT com dose subterapêutica (30.000 unidades) em combinação com anti-IL-4 (VAK694), o 2.º grupo SCIT em dose subterapêutica (30 000 unidades) com placebo e o 3.º grupo duplo placebo (placebo SCIT e placebo) durante 13 semanas antes do período de polinização de gramíneas. O *endpoint* primário foi o tamanho da reação cutânea de fase tardia (LPR) aos 12 meses e outros *endpoints* exploratórios incluíram medidas da atividade imunomoduladora do tratamento utilizando ensaios de IL-4 e IL-10 FluoroSpot,

citometria de fluxo de células T e medição de IgE e IgG4. Os braços de tratamento ativo conduziram a uma redução substancial e sustentada da LPR sem redução adicional com adição de anti-IL-4. O tratamento com anti-IL-4 e SCIT comparado com SCIT sozinho conduziu a uma redução sustentada nas contagens de células produtoras de IL-4 específicas de alérgeno ($p < 0,01$). Neste estudo, os braços de tratamento ativo conduziram à indução de células produtoras de IL-4 / IL-10 duplamente durante a estação polínica. A combinação de anti-IL-4 com SCIT não proporcionou nenhum benefício adicional sobre SCIT isolada na supressão da LPR da pele induzida por alérgenos. São necessários RCT com maiores amostras para avaliar se a desregulação das respostas de TH2 observadas *ex vivo* pode traduzir-se em benefício clínico²⁹.

Ainda ao nível de investigação, foi publicado um ensaio com modelos murinos com rinite alérgica que avaliou a tolerância oral (OT) com a atuação de anticorpo anti-IL-9. Os ratinhos nos grupos OT e OT + ac-IL9 foram alimentados com ovalbumina (OVA) para OIT. Durante a OIT, os ratinhos OT + ac-IL9 foram injetados com anticorpo anti-IL-9. Foram medidos os sintomas alérgicos, através do número de espirros e movimentos de fricção nasal, contagens de eosinófilos teciduais e IgE específica para OVA. As expressões de mRNA de citocinas e fatores de transcrição de células T da mucosa nasal foram determinadas por PCR. A administração de anticorpo anti-IL-9 permitiu a diminuição dos sintomas alérgicos, os níveis de IgE específica de OVA e as contagens de eosinófilos. Além disso, inibiu as respostas de Th2, mas não teve efeito sobre as respostas de Th1. O anticorpo anti-IL-9 diminuiu a inflamação alérgica através da supressão das células Th2 e Th17 e aumentou os efeitos tolerogênicos das células T reguladoras. Estes resultados sugerem que o anticorpo anti-IL-9 pode representar um potencial agente terapêutico para AIT em doentes com doença alérgica respiratória não controlada³⁰.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto

Luís Amaral

Serviço de Imunoalergologia, Hospital São João,
Centro Hospitalar de São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto

REFERÊNCIAS

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014;7:12.
2. Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:958-72.
3. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy* 2015;70:727-54.
4. Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, et al. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:688-95.
5. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:271-9.
6. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383-9.
7. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 2):e160-5.
8. Ricketti PA, Alandijani S, Lin CH, Casale TB. Investigational new drugs for allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:279-92.
9. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:427-33.
10. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.e5.

12. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study. *Pediatrics* 2012;130:e25-32.
13. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:25.
14. Begin P, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2295-302.
15. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1622-4.
16. Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte EG, Hamilton R, DeKruyff RH, et al. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosal Immunol* 2012;5:267-76.
17. Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, et al. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1309-10.e1.
18. Aguiar R, Silva P, Duarte FC, Mendes A, Costa AC, Pereira Barbosa M. Omalizumab em idade pediátrica: Experiência num Serviço de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(Supl 1):19[abstract].
19. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471-4.
20. Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:225-9.
21. Schulze J, Rose M, Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007;62:963-4.
22. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63:376-8.
23. Soriano Gomis V, Gonzalez Delgado P, Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:225-6.
24. Lourenço T, Lopes A, Caiado J, Mendes A, Pedro E, Pereira Barbosa M. Omalizumab na imunoterapia com veneno de himenóptero – Caso clínico. *Rev Port Imunoalergologia* 2016;24(Supl 1):53[abstract].
25. Pereira AM, Reis Ferreira A, Almeida Fonseca J. Pré-tratamento com omalizumab na imunoterapia com veneno de abelha. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(Supl 1):30[abstract].
26. Hennessey L, Honicky R, Sudhanthar S, Dumpit A. Successful Intravenous "Rush" Drug Desensitization to Meropenam Following Omalizumab Administration. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S225.
27. Matheu V, Franco A, Perez E, Hernández M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1471-2.
28. Silva P, Aguiar R, Costa AC, Pereira Barbosa M. Utilização com sucesso de omalizumab em desensibilização à insulina numa doente diabética alérgica a insulina. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(Supl 1):44[abstract].
29. Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA, Calderon MA, Scadding GW, Makatsori M, et al. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:452-61. e9.
30. Shin J-H, Kim DH, Kim B-Y, Kim SW, Hwang SH, Lee J, et al. Anti-Interleukin-9 Antibody Increases the Effect of Allergen-Specific Immunotherapy in Murine Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:237-46.