



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo Clínico - Omalizumabe

Área(s): Coordenação do Programa de Atenção ao Paciente Asmático do Distrito Federal de Diretoria de Ciclos de Vida e Práticas Integrativas em Saúde

Consultor(es)*: Item 15)

Portaria SES-DF Nº335 de 30/12/2013, publicada no DODF Nº 2 de 03/01/2014 .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

As bases de dados consultadas foram:

- ❖ Medline/PubMed,
 - ❖ Cochrane (Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults.
 - ❖ Cochrane Database Sys Rev 2000;2:CD000391./ Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma.
 - ❖ Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD002985/ Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD002987.
 - ❖ Diretrizes de tratamento de Asma de Difícil Controle/ III Consenso Brasileiro no Manejo de Asma. J Pneumol. 28(Supl. 1). Junho, 2002/ Diretrizes do Manejo de Asma – 2012 J Bras. Pneumol. 38 (Supl. 1), Abril 2012.
 - ❖ Protocolo Clínico, Diretrizes Terapêuticas da Asma Grave - Portaria SAS/MS nº 12, de 12 de novembro de 2002.
 - ❖ Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (updated 2002, 2003; accessed 26 October 2004). At: <http://www.ginasthma.com>.
- Foram priorizadas as melhores evidências disponíveis.

1.2 Palavra(s) chave(s)

- a) A(s) palavra(s)- chave(s) utilizada(s):

*Os consultores preencheram termo de conflito de interesses.

Omalizumabe/ asma de difícil controle/ anti-IgE antibody omalizumabe// recombinant humanized anti-IgE antibody/ recombinant humanized anti-IgE antibody.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

b) A quantidade de artigos considerados relevantes encontrados e utilizados, bem como o período no tempo que foi considerado:

Foram utilizadas 63 referências bibliográficas de 1990 até 2012.

2- Introdução

.A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento. Resulta da interação de fatores genéticos, exposição ambiental e outros fatores específicos, podendo se manifestar clinicamente por episódios recorrentes de falta de ar, tosse, chiado no peito ou aperto no peito. Quanto à gravidade, pode ser classificada como intermitente e persistente leve, moderada e grave. Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25 a 30% moderados e 5% a 10% dos casos sejam graves (1).

A asma está entre as doenças crônicas mais prevalentes, afetando 300 milhões de pessoas mundialmente (3). A prevalência de asma é $\geq 10\%$ na maioria dos países da América do Sul, na América do Norte, Reino Unido, Irlanda, Austrália e Nova Zelândia. A asma está associada a uma morbidade significativa, que é semelhante à causada por diabetes, osteoartrite, cirrose e esquizofrenia (3,4).

É uma doença de prevalência e morbidade crescentes, adquirindo dimensões de um problema de saúde pública. No Brasil, a prevalência está ao redor de 20% dependendo da região e da faixa etária considerada. Com base neste percentual, pode ser projetada a existência de 400.000 asmáticos em Brasília. A prevalência média cumulativa de crianças asmáticas em Brasília, segundo o ISAAC (Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância) foi de 13,3%, estando Brasília em 3º lugar dentre as cidades brasileiras estudadas.

No Brasil, a asma é responsável anualmente por 400.000 internações hospitalares e incontáveis atendimentos ambulatoriais, principalmente nas emergências, e por um grande absenteísmo ao trabalho e à escola (1). Um estudo realizado por Bateman e cols., avaliou o controle ou não da asma em 3.421 pacientes, comparando o uso do corticosteroide inalatório isolado e a associação de corticoterapia inalatória (CI) com beta-agonistas de longa duração (LABA). Os resultados demonstraram que 38% dos que utilizaram a associação e mais da metade dos pacientes que utilizaram corticosteroide inalatório isolado, permaneceram não controlados em um ano. Além disso, 31% dos pacientes tratados com a associação CI+LABA permaneceram não controlados, apesar de um curso adicional de corticosteroides orais. (7) Em 2003, a *Asthma UK* realizou uma pesquisa no Reino Unido. A equipe de pesquisa estimou que 5,1 milhões de pessoas no Reino Unido sofrem de asma, com mais de metade experimentando sintomas asmáticos graves, incluindo falta de ar debilitante, episódios de limitação de fala, medo da morte e atendimento de emergência. Dos 2,6 milhões de pacientes estimados que sofram de sintomas de asma grave, aproximadamente 20% apresentam controle inadequado, apesar do uso de corticoides inalatórios e LABA. Essa pesquisa também destacou vários fatores que têm alto impacto na vida diária de pacientes com a enfermidade. A ligação entre aumento da gravidade asmática e aumento da mortalidade por asma é bem conhecida. Um estudo por Rea e colaboradores

(9), ilustrou que o risco de morte devida à asma aumenta com fatores que são característicos de doença mais grave. Por exemplo, a hospitalização aumentou o risco de morte em 16 vezes. De modo semelhante, Crane *et al* (10) concluíram que o marcador mais válido e confiável do risco de morte ou reinternação por asma foi o número de hospitalizações por asma nos últimos 12 meses. Mais recentemente, um estudo canadense (11) também descobriu que a hospitalização anterior constitui um dos fatores de risco mais importantes para a mortalidade por asma. Os dados colhidos a partir de um grupo de pacientes que morreram de asma em comparação com um grupo controle com asma mostraram que 80% dos que morreram apresentavam um histórico de hospitalização, em comparação com 29% no grupo controle. Quanto à relação entre exacerbações e hospitalizações, o estudo TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*) demonstrou que uma hospitalização ou exacerbação anterior constituiu um fator de risco significativo para hospitalização/ exacerbações futuras (12,13). Além da relação com as hospitalizações, as exacerbações são consideradas um fator chave de custo no manejo da asma (57) e quando associadas a hospitalizações, as exacerbações têm um impacto significativo no custo da doença. (58). Além da carga imposta ao paciente, a asma impõe uma considerável demanda nos serviços de assistência à saúde nos países desenvolvidos, comparável àquela imposta por doenças como o diabetes e a hipertensão (57). Estima-se que o custo anual da asma é de 621 bilhões de dólares nos Estados Unidos. Em uma análise retrospectiva realizada no Reino Unido, com 12 mil pacientes asmáticos, o custo médio de um paciente com história de exacerbação foi estimado em um valor três vezes maior que o custo por paciente sem história de exacerbação (59).

Um estudo prospectivo, multicêntrico, conduzido em 15 países para avaliar o impacto das exacerbações no custo do manejo de asma demonstrou que os custos associados a exacerbações em pacientes com asma persistente grave são significativamente maiores, quando comparados aos custos de exacerbações em pacientes com outros graus de severidade da asma. Sendo assim, terapias associadas à redução da frequência ou gravidade destas exacerbações, além do benefício econômico, podem levar à melhora na qualidade de vida do paciente (57). Em uma pesquisa retrospectiva de adultos com asma (65 anos ou mais) (14) os pacientes com doença mais grave apresentaram incidência mais alta de hospitalização recorrente ou morte dentro de 1 ano após sua visita inicial. O estudo incluiu outros fatores de risco para morbidade e mortalidade, mas descobriu-se que a gravidade da doença constituía a variável independente mais forte de internações recorrentes. Um total de 12% dos pacientes incluídos no estudo morreu. Noventa por cento das mortes ocorreram entre os pacientes classificados como tendo asma moderada a grave ou quase fatal. A gravidade da asma foi o fator de risco independente mais forte em relação à morte.

Em outro estudo, realizado em 64 departamentos de emergência nos EUA e no Canadá, as hospitalizações foram associadas à gravidade da asma (15). A mortalidade causada pela asma foi analisada pela Organização Mundial da Saúde que estimou 239.000 mortes por ano, em todo o mundo (0,4% de todas as mortes atribuíveis a doenças). (4). Nos EUA e nos países da Europa Ocidental, espera-se que até 10 de cada 100.000 pacientes asmáticos morram da doença a cada ano (5). A análise da mortalidade por asma é de grande importância dada à possibilidade das mortes serem evitadas na sua maioria (6). No Brasil, a asma é responsável por 2.500 óbitos anuais (1). Além da relação com a mortalidade, a asma grave tem impacto significativo na qualidade de vida (QoL) dos pacientes. A análise de dados de três estudos clínicos demonstrou que, conforme esperado,

a QoL é mais afetada em pacientes com asma mais grave e pouco controlada do que em pacientes com asma mais leve e bem controlada (16). Os pacientes com asma grave apresentam diminuição da QoL e são severamente afetados em sua saúde e vida diária por exacerbações, particularmente exacerbações graves (16,17). O custo monetário da asma é em grande parte atribuível à doença inadequadamente controlada e às suas consequências para os cuidados de saúde, tais como uso de salas de emergência e hospitalizações (18). A pesquisa Asthma UK destacou que os custos para o serviço de saúde (custos diretos) e os custos humanos (custos indiretos) da asma permanecem inaceitavelmente altos no Reino Unido (8). A análise de custos diretos sugere que os custos de tratamento de uma crise asmática são 3,5 vezes maiores que os associados com o tratamento de alguém cuja asma é bem controlada. A gravidade crescente da asma está associada ao aumento dos custos de cuidados de saúde. Em um estudo prospectivo de 1 ano realizado na França, os pacientes classificados como tendo asma persistente grave responderam por mais do dobro dos custos associados a pacientes com doença moderada quanto a todos os custos diretos, excluindo hospitalização (consultas, exames suplementares, procedimentos médicos, fisioterapia, cuidados domésticos, serviços de ambulância, medicações e suprimentos médicos) (19). No estudo feito por Serra-Batilles et al., a gravidade da asma foi classificada com base em resultados de espirometria forçada, de acordo com o *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma, 1992* [Relatório de Consenso Internacional sobre o Diagnóstico e o Tratamento da Asma, de 1992]. Indivíduos com asma leve, moderada e grave apresentaram custos indiretos mais altos do que os custos diretos. No grupo de asmáticos graves, os custos indiretos foram maiores que os custos diretos, de modo estatisticamente significativo. O gasto total dobrou do grupo de asma leve para moderada e triplicou desde o grupo de asma moderada para grave. Os gastos com medicação foram responsáveis por quase 45% do total de custos diretos nos três grupos. Os custos totais com hospitalização representaram de 35 a 38% dos custos diretos nos grupos de asmáticos moderados e graves (22). Os pacientes com doença mais grave apresentaram incidência mais alta de hospitalização recorrente ou morte (14,15).

Para o controle ideal da asma, as diretrizes da GINA (*Global Initiative for Asthma*) / V Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2012 (31) recomendam que o tratamento seja administrado em etapas (1 a 4), com aumento das medicações até os sintomas serem adequadamente controlados. O tratamento se baseia no uso de broncodilatadores de resgate conforme exigido (etapa 1) e na administração de doses crescentes de corticosteroides inalados (ICS) para o controle da asma persistente leve (etapa 2), moderada (etapa 3) e grave (etapa 4), asma grave mal controlada com tratamento das etapas anteriores e asma de difícil controle (etapa 5). Além disso, pacientes com asma persistente moderada ou grave devem receber β 2-agonistas de longa ação (LABAs). Em casos de asma persistente grave, pode haver necessidade de agentes adicionais para atingir o controle adequado. À medida que a asma se torna mais grave, as opções de tratamento se tornam mais limitadas. No entanto, reconhece-se que o controle completo pode não ser atingido por alguns pacientes. Nestes casos, as Diretrizes da GINA- 2011 e V Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2012 orientam que o tratamento vise os melhores resultados possíveis em termos de sintomas, uso de medicação de resgate e função pulmonar.

Os objetivos da GINA (2011) e das V Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma-2012 para um tratamento bem-sucedido de asma:

- Sintomas mínimos ou ausentes, inclusive sintomas noturnos;
- Episódios mínimos de crise asmática;

- Nenhuma visita de emergência a médicos ou hospitais;
- Mínima necessidade de uso de medicação de alívio;
- Nenhuma limitação a atividades físicas ou exercícios;
- Função pulmonar próxima ao normal;
- Reações adversas da medicação: mínimas ou ausentes;

A etapa 4 da GINA2011/ Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2012 inclui ICS em média ou alta dose mais LABA ± medicações controladoras adicionais, tais como teofilina de liberação prolongada, modificadores de leucotrienos, β 2-agonistas de curta ação e corticosteroides orais, conforme necessário. Os efeitos colaterais associados a algumas dessas medicações controladoras (por exemplo, corticosteroides orais e inalatórios são consideráveis).

Os pacientes com asma persistente grave inadequadamente controlada apesar da terapia em etapa 4 de GINA constituem uma população desafiadora de pacientes, com poucas opções terapêuticas disponíveis. Drogas experimentais, incluindo metotrexate (27), ciclosporina (28), sais de ouro (29) ou troleandomicina (30) têm falhado em demonstrar uma proporção aceitável de risco/benefício. Existe uma clara necessidade não satisfeita de um tratamento efetivo e seguro de asma persistente grave inadequadamente controlada, apesar de uma terapia em etapa 4 da GINA/ IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2006 (60) Em 2004, as diretrizes do GINA e em 2006 as Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma foram atualizadas e o anti-IgE foi incluído e recomendado como uma terapia em etapa 5 em adição a LABA e ICS em alta dose para pacientes com asma persistente grave. A inclusão do anti-IgE nas diretrizes de 2004 (que foram publicadas em 2005) da GINA e nas IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2006 constitui um avanço importante no tratamento da asma moderada e grave de difícil controle.

Entretanto, o protocolo prevê a utilização de corticoterapia sistêmica em uma parcela da população de asmáticos graves que não apresentam resposta adequada ao tratamento com corticoides inalatórios (CI) e broncodilatadores de longa duração (LABA). A corticoterapia torna os asmáticos uma população de risco para complicações induzidas por corticosteroides. (61) Efeitos locais devido ao uso de corticoides inalatórios são relatados e incluem disfonia, infecção por fungo na região da orofaringe (candidíase), tosse e irritação da garganta. (62) Já o uso de corticoterapia sistêmica claramente aumenta o risco de várias complicações graves como osteoporose e necrose avascular. Os efeitos adversos da corticoterapia estão listados abaixo:

- Sistema Nervoso Central: psicose, pseudotumor cerebral.
- Oftalmológico: catarata, glaucoma.
- Cutâneo: acne, calvície, hirsutismo (excesso de pelos no corpo), estrias, atrofia da pele e púrpura.
- Cardiovascular: hipertensão, aterosclerose acelerada.
- Endocrinologia: obesidade, diabetes, supressão do sistema adrenal, aumento da gordura no sangue (dislipidemias), retenção de líquidos, retardo no crescimento.
- Gastrointestinal: doença ulcerosa péptica, pancreatite, esteatose hepática.
- Hematológico: aumento das células brancas no sangue, diminuição das células de defesa do organismo.
- Infecções: infecção por fungos no esôfago, infecção disseminada.
- Muscular: doença muscular com perda de força
- Ósseo: osteoporose, necrose avascular.

Para estes pacientes com asma grave de difícil controle, a utilização de terapia anti-IgE foi incluída nas diretrizes da GINA como uma possibilidade terapêutica adicional, visando à redução do uso de corticoides inalatórios e sistêmicos.

2.1 - IgE e Asma

A IgE constitui uma das cinco classes de imunoglobulinas ou anticorpos que evoluíram para exercer diferentes papéis no sistema imune do corpo (5). A interação entre IgE e antígeno resulta geralmente em uma resposta inflamatória defensiva. As respostas defensivas provocadas pela IgE incluem inflamação: tosse, sibilos e secreção de muco. Alguns estudos tem demonstrado a participação da IgE na patogênese de asma alérgica e não alérgica (39,40). O Anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE (omalizumabe) é o primeiro de uma nova classe de agentes que objetivam especificamente atuar na IgE humana. Ele se conjuga com IgE livre circulante, qualquer que seja sua especificidade com o alérgeno e impede respostas subsequentes mediadas por IgE. (5). Contém apenas 5% de resíduos não humanos, minimizando o potencial para desenvolvimento de respostas alérgicas a proteínas animais.

3- Justificativa

Para os pacientes com asma grave de difícil controle, que não respondem ao tratamento convencional com corticosteroide inalatório mesmo em altas doses, a terapia com o anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE (omalizumabe) é uma possibilidade terapêutica adicional para o controle da asma, que visa à redução do uso de corticoides inalatórios e sistêmicos, menos internação e melhoria na qualidade de vida.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- J45. 0 – asma predominantemente alérgica;
- J 45.1 - asma não alérgica e
- J 45.8 – asma mista.

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

- Asma grave

- a. Clínico: Classificação dos casos de asma grave segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma- 2006.
 - * Sintomas Diários ou contínuos;
 - * Limitação contínua de Atividades (sintomas com esforços mínimos)
 - * Crises Frequentes;
 - * Sintomas noturnos quase diários;
 - * Uso diário de beta-2 de alívio;
- b. Prova de Função Pulmonar ou Medida de Pico de Fluxo Expiratório:
 - * PFE ou VEF1 \leq 60% do previsto;
 - * Variação do PFE ou VEF1 $>$ 30%.
- c. Dosagem de IgE Total.

- Asma de Difícil Controle:

São incluídos os pacientes que não responderam ao tratamento convencional, e que apresentam um critério maior e dois menores dos itens abaixo.

Critérios para Asma de Difícil Controle:

* Critérios Maiores:

- ❖ Altas doses de corticosteroide inalatório (CI em mcg/dia)
 - Adultos: Beclometasona > 2.000, Budesonida > 1.600 e Fluticasona > 1.000.
 - Crianças: Beclometasona ou Budesonida > 800 e Fluticasona > 400.
- ❖ Corticosteroides orais \geq 50% dos dias do ano.

* Critérios Menores:

- ❖ Necessidade de outro medicamento diário além dos CI: LABA, antagonistas de leucotrieno ou Teofilina;
- ❖ Necessidade diária ou quase diária de β 2 de curta duração;
- ❖ Obstrução persistente ao fluxo aéreo: VEF1 < 80% previsto, variação diurna do PFE > 20%;
- ❖ \geq 1 crise/ano com necessidade de ida a pronto-socorro;
- ❖ \geq 3 cursos de corticosteroide oral/ano
- ❖ Piora rápida após redução de pelo menos \leq 25% da dose de corticosteroide oral ou inalatório;
- ❖ História anterior de crise de Asma quase fatal.

A ADC é uma expressão fenotípica da asma com manifestações clínicas, funcionais, anatomopatológicas e com alta morbimortalidade. O diagnóstico precoce e tomada rápida de medidas terapêuticas, garante a segurança e melhora a vida de seus portadores (52).

6- Critérios de Inclusão

Serão incluídos os pacientes com:

- ❖ Diagnóstico de Asma Grave e de Difícil Controle.
- ❖ Acompanhamento mínimo 6 meses a 1 ano em Ambulatório do Programa de Atendimento ao Paciente Asmático do Distrito Federal, com exclusão de outros diagnósticos e em tratamento para fatores agravantes, se houver.
- ❖ Boa adesão terapêutica e técnica adequada dos dispositivos inalatórios utilizados.
- ❖ Idade acima de seis anos.
- ❖ Nível Sérico Total de IgE variando de 30 a 1500 UI/ml.
Peso corporal > 20 e <150 Kg.

7- Critérios de Exclusão

Serão excluídos os pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios:

- ❖ tabagismo atual;
- ❖ predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica;
- ❖ discordância com os termos expostos no Consentimento Informado;
- ❖ qualquer contraindicação ao uso do medicamento descrito.
- ❖ falta de aderência ao uso das medicações;
- ❖ refluxo gastroesofágico sem tratamento;
- ❖ Rinossinusite não tratada;
- ❖ Aspergilose Broncopulmonar Alérgica;

- ❖ Retardo mental ou doença psiquiátrica grave;
- ❖ Disfunção das Cordas Vocais;
- ❖ Apneia Obstrutiva do Sono;
- ❖ Hipersensibilidade previamente conhecida ao omalizumabe ou a qualquer outro componente do produto.

8- Conduta

O tratamento eficaz da asma se alicerça em uma boa relação médico-paciente e/ou responsáveis (família), e tem como objetivo a busca do controle total da doença:

- ❖ Educação sobre a doença:
- ❖ Controle e conhecimento dos fatores de risco.
- ❖ Controle dos sintomas.
- ❖ Tratamento de resgate de crises.

Uso correto da medicação e técnica inalatória. (31).

8.1 Conduta Preventiva

.Evitar os agentes desencadeantes: aeroalérgenos, ocupacionais, emocionais e irritantes (tabagismo).

- manter vida saudável: alimentação adequada e prática regular de exercícios físicos (31).

- aleitamento materno exclusivo nos 6 primeiros meses de vida (63).

8.2 Tratamento Não Farmacológico

Controle dos fatores de risco e Educação ambiental

8.3 Tratamento Farmacológico

Quadro 01 – Manejo da Asma baseado no nível de Controle para Maiores de 5 anos (31).
--

>1200-1300	300	375	450	525	
>1300-1500	300	375	525	600	

Fonte: Bula do Produto (51).

Tabela 2 – Administração a cada 4 semanas por via subcutânea – Doses do Omalizumabe (mg/dose)

IgE Basal (UI/mL)	Peso (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		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300		Administração a cada 2 semanas – Veja tabela 1						
>500-600	300	300								
>600-700	300									

Fonte: Bula do Produto (51).

Tabela 4– Conversão de dose para número de frascos-ampola, número de injeções e volume total de injeção para cada administração.

Dose (mg)	Número de frascos-ampola (150mg ^a)	Número de injeções	Volume total de injeção (mL)
75	0,5	1	0,6
150	1	1	1,2
225	1,5	2	1,8
300	2	2	2,4
375	2,5	3	3
450	3	3	3,6
525	3,5	4	4,2
600	4	4	4,8

^a 1,2mL = volume máximo fornecido por frasco-ampola (Omalizumabe 150mg)

Fonte: Adaptado da Bula do Produto (51).

❖ Instruções para armazenamento e administração:

O Omalizumabe deve ser transportado em temperatura ambiente controlada (< 30°C) e armazenado em refrigerador (2 a 8°C). A solução reconstituída deve ser utilizada dentro de 8 horas se conservada em condições refrigeradas (2 a 8°C) ou utilizada dentro de 4 horas se conservada a temperatura ambiente. As ampolas reconstituídas devem estar protegidas de a luz solar direta. O produto liofilizado demora em média de 15 a 20 minutos para dissolver. O produto completamente reconstituído parecerá claro ou levemente opaco e pode ter algumas poucas bolhas pequenas ou espuma ao redor da borda do frasco-ampola. Como o produto reconstituído é um pouco viscoso, deve-se ter cuidado para RETIRAR TODO O PRODUTO do frasco-ampola antes de expulsar qualquer ar ou excesso de solução da seringa para obter 1,2 mL da dose completa. (51). As ampolas reconstituídas devem estar protegidas da luz solar direta. O Omalizumabe deve ser administrado por via subcutânea, na região deltoide do braço ou na coxa, com supervisão médica e em ambiente com nível de segurança adequada para eventual necessidade de atendimento a anafilaxia.

❖ Local para administração do produto

O Omalizumabe é de uso hospitalar e, portanto, não poderá ser adquirido em farmácias. Sua administração será feita nos hospitais da rede da Secretaria de Saúde do Distrito

Federal, com supervisão médica. Os regimes de internação ambulatorial, semi-internação, *Dayclinic* e similares são os mais recomendados para a administração do tratamento.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

❖ TEMPO DE TRATAMENTO, monitoração e ajustes de dose:

Estudos indicam que os benefícios de Omalizumabe podem ser observados durante as primeiras 16 semanas de tratamento, sendo necessárias, no mínimo, 12 semanas de tratamento com Omalizumabe para adequada avaliação de resposta à terapia. (51). O Omalizumabe é destinado a tratamento de longa duração. A descontinuação do tratamento geralmente resulta em retorno gradual aos níveis iniciais de IgE e sintomas associados (51).

❖ CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO:

- A- Efeitos colaterais graves, por exemplo, reações anafiláticas;
- B- Ausência de resposta clínica após 16 semanas de uso da medicação;
- C- Gravidez

❖ SEGURANÇA:

O Omalizumabe tem demonstrado excelente perfil de segurança e tolerabilidade em estudos clínicos que envolveram > 7.500 adultos e adolescentes com asma, rinite ou afecções relacionadas. (52) Durante os estudos clínicos as reações adversas mais comuns foram reações no local da aplicação, incluindo dor, edema, prurido e eritema e cefaleia. (51). Os eventos adversos registrados nos estudos clínicos foram classificados por frequência (51):

- Comuns (> 1/100; < 1/10): cefaleia, reações no local da aplicação.
- Incomuns (> 1/1000; < 1/100): tontura, sonolência, parestesias, síncope, hipotensão postural, faringite, tosse, rubor, broncoespasmo paradoxal, náusea, diarreia, dispepsia, urticária, *rash*, prurido, fotossensibilização, ganho de peso, fadiga, edema de membros superiores, sintomas gripais.
- Raras (1/1000): infecções por parasitas, reações anafiláticas e outras condições alérgicas.

A frequência e a natureza dos eventos adversos foram semelhantes nos grupos de tratamento com Omalizumabe e controle, com eventos adversos geralmente de severidade leve a moderada e de curta duração. Também não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento com Omalizumabe e de controle quanto ao aumento de risco de reações de hipersensibilidade, doença por complexos imunes, câncer (51) ou infecção por geo-helmintos (52).

8.4 Benefícios Esperados

Resultados da Eficácia de anti-IgE:

❖ Efeito da Anti- IgE sobre o uso de corticoides inalatórios (CI):

Estudos demonstram que quando adicionado à terapia preconizada, o tratamento com anti-IgE foi efetivo na melhora do controle dos sintomas, com reduções concomitantes na frequência de exacerbações e necessidade de CI. Essas mudanças foram clinicamente significativas para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. (42,43)

Os estudos pivotais iniciais avaliaram pacientes com episódios de exacerbação apesar do uso de corticoides inalatórios. Estes estudos demonstraram que o uso de omalizumabe resultou em redução das exacerbações (33-75% versus grupo controle durante a fase estável de corticoides e 33-50% na fase de redução do corticoide). Além disso, houve uma redução na dose do corticoide inalado durante as 28 semanas de seguimento - 41,3% dos

pacientes em uso de omalizumabe descontinuaram o uso de corticoide inalatório versus 19,3% dos pacientes do grupo controle (45,46).

Dois estudos adicionais demonstraram o efeito do omalizumabe em pacientes com asma não adequadamente controlada pelo tratamento com corticoides inalatórios e outros medicamentos, como β -agonistas de longa duração e antagonistas do leucotrieno. Nesses estudos, o omalizumabe resultou em redução das exacerbações de asma e melhora generalizada na qualidade de vida (47,49).

Estudos clínicos demonstraram que Anti IgE reduziu significativamente ($p < 0,001$) a dose necessária de CIs em 75% (45) e 83% (46) em comparação com 50% (45) e 50% (46) para o placebo, em pacientes com asma moderada a grave.

❖ Efeito da Anti- IgE em Pacientes com idade entre 6 e 12 anos

Kulus e cols. [2010] realizaram uma análise de subgrupo a partir de dados coletados de um grande estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlados por placebo. Este estudo envolveu 628 pacientes com idade entre 6 e 12 anos, oriundos de 90 centros distribuídos nos seguintes países: Brasil, Argentina, Colômbia, Canadá, Polônia, África do Sul e EUA. Os pacientes tinham asma alérgica moderada a grave inadequadamente controlada, apesar do tratamento com terapia padrão (LABA+CI) e história de exacerbações anteriores. A análise de subgrupo que incluiu 246 pacientes mostrou que omalizumabe reduziu significativamente as taxas de exacerbações clinicamente significantes: em 34% na semana 24 ($p=0,047$) e em 63% na semana 52 ($p<0,001$).

Milgrom e cols. [2011] também realizaram uma análise de subgrupo incluindo pacientes de 6 a 12 anos de idade, a partir de dois estudos clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, com o objetivo de avaliar o perfil de segurança e tolerabilidade de omalizumabe. Esta análise, que envolveu 926 pacientes (624 no grupo omalizumabe e 302 no grupo placebo), mostrou que omalizumabe apresenta um perfil de segurança aceitável com risco de ocorrência de eventos adversos similar ao placebo.

❖ Efeito da Anti- IgE sobre as exacerbações da asma:

Estudos realizados por Busse *et al* e Solèr *et al*. demonstraram o efeito do omalizumabe em reduzir as exacerbações da asma em pacientes portadores de asma não controlada (45; 46).

❖ Efeito da Anti- IgE na redução de consultas médicas e atendimento em serviços de emergência:

Em comparação com o placebo, o tratamento por um ano com omalizumabe foi associado a menor incidência de exacerbações graves exigindo consultas não agendadas, tratamentos em serviços de emergência e hospitalização em pacientes adolescentes e adultos (48).

❖ Efeito da Anti- IgE sobre a taxa de exacerbações clinicamente significantes:

O estudo realizado por Humbert e cols. demonstrou que o número total de atendimentos em serviços de emergência foi estatisticamente inferior no grupo tratado com omalizumabe quando comparado ao grupo controle (0,24 vs 0,43, $p = 0,038$), enquanto a taxa de hospitalizações reduziu-se para uma hospitalização/ano a cada 4 pacientes do grupo controle comparada a uma taxa de uma admissão/ano a cada 8 pacientes tratados com omalizumabe (47).

❖ Efeito da Anti- IgE no VEF1 entre pacientes com asma de difícil controle:

Em pacientes com asma de difícil controle, o tratamento com omalizumabe demonstrou melhora significativa no VEF1 da manhã, durante todo o tratamento. Na conclusão do estudo, uma diferença significativa de 0,2 l no VEF1 absoluto foi observada no grupo tratado com omalizumabe vs grupo controle (2,48 e 2,28 l, respectivamente; P 1/4 0,02) (49).

❖ Impacto da Anti- IgE na qualidade de vida:

O aumento do acesso a tratamentos com CIs e LABAs significativamente reduziu a morbimortalidade relacionada à asma. Porém, apesar do tratamento otimizado, alguns pacientes continuam a apresentar sintomas e exacerbações agudas, resultando em um controle inadequado que afeta significativamente as atividades, a funcionalidade, o bem-estar e a qualidade de vida relacionada à asma. O omalizumabe tem demonstrado eficácia clínica e segurança quando utilizado como tratamento adicional de pacientes com controle inadequado da asma apesar da terapia otimizada. (45, 46,56). Mesmo durante as fases de extensão dos estudos clínicos, quando se permitia aos médicos prescrever qualquer outro medicamento aprovado para tratamento da asma, os resultados deram suporte à efetividade do omalizumabe na melhora da qualidade de vida, com resultados mantidos. (41) Uma recente meta-análise envolvendo 2.056 pacientes demonstrou que os resultados de melhora na qualidade de vida foram observados em todos os domínios do questionário aplicado (AQLQ): sintomas, atividades, ambiental e emocional, demonstrando uma melhora dos aspectos funcionais, de atividades e de bem-estar psicológico nos pacientes. O estudo concluiu que o omalizumabe representa uma importante terapia adicional para o tratamento da asma devido ao seu efeito de melhora e manutenção do ganho na qualidade de vida relacionada à asma em pacientes com asma mediada por IgE, moderada a grave (41).

❖ Análise de custo-benefício de da Anti- IgE em adultos e adolescentes com asma alérgica Moderada-Grave:

Existem poucos estudos na literatura avaliando a relação custo-benefício da Anti- IgE entre pacientes com asma moderada/grave. O estudo realizado por Oba e Salzman,⁵⁰ utilizando como base de avaliação dois estudos pivotais realizados por Busse (45) e Solèr (46) avaliou o impacto farmacoeconômico do uso de omalizumabe em 1071 pacientes. Somente custos diretos foram avaliados, como: uso de medicação de resgate, tratamento dos eventos adversos relacionados à droga, consultas médicas não agendadas, atendimento em serviços de emergência e hospitalização. Nesse estudo, verificou-se que o custo de hospitalizações, de consultas a departamentos de emergência e visitas não agendadas custaram USD 0,09/paciente/dia para o grupo tratado com omalizumabe enquanto o custo para o grupo controle foi de USD 0,37. As taxas de hospitalizações relacionadas à asma foram de 0,39/100 pacientes-ano para o grupo omalizumabe vs 2,77/100 pacientes-ano para o grupo controle.

O estudo conclui que, apesar do alto custo incremental associado ao omalizumabe quando comparado a outros medicamentos para tratamento da asma, seu custo-benefício pode ser positivo ao produto, principalmente nas seguintes situações: pacientes não tabagistas com 5 episódios de hospitalização/ ano ou com, no mínimo, 20 dias de hospitalização/ano, apesar da terapia otimizada. Em termos de atendimento em serviços de emergência, o omalizumabe pode apresentar custo-benefício favorável para pacientes que necessitam de 7 ou mais atendimentos em serviço de emergência/mês.

• Estudos demonstram que, quando adicionado à terapia preconizada, o tratamento com omalizumabe foi efetivo na melhora do controle dos sintomas, com reduções concomitantes

na frequência de exacerbações e necessidade de CI. Essas mudanças foram clinicamente significativas para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. (42,43,45,46,47).

- O tratamento por um ano com omalizumabe foi associado a uma menor incidência de exacerbações graves que exigiram consultas não agendadas, tratamentos em serviços de emergência e hospitalização (48)

9- Monitorização

9.1 Durante a infusão do medicamento - Omalizumabe :

- ❖ Pré-infusão: avaliação do estado geral do paciente, aferição da pressão arterial (PA), medidas da frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), e saturação de oxigênio (SO₂), exame do aparelho cardiovascular e respiratório.
- ❖ Durante a infusão: Avaliar as intercorrências e os sinais vitais (FC, FR, PA e SO₂).
- ❖ Pós-infusão: São avaliados os mesmos parâmetros antes da infusão.

9.2 Consultas mensais nos Ambulatórios de Asma de Difícil Controle com avaliações clínico-funcionais, Inflamatória, Educação e Adesão ao tratamento:

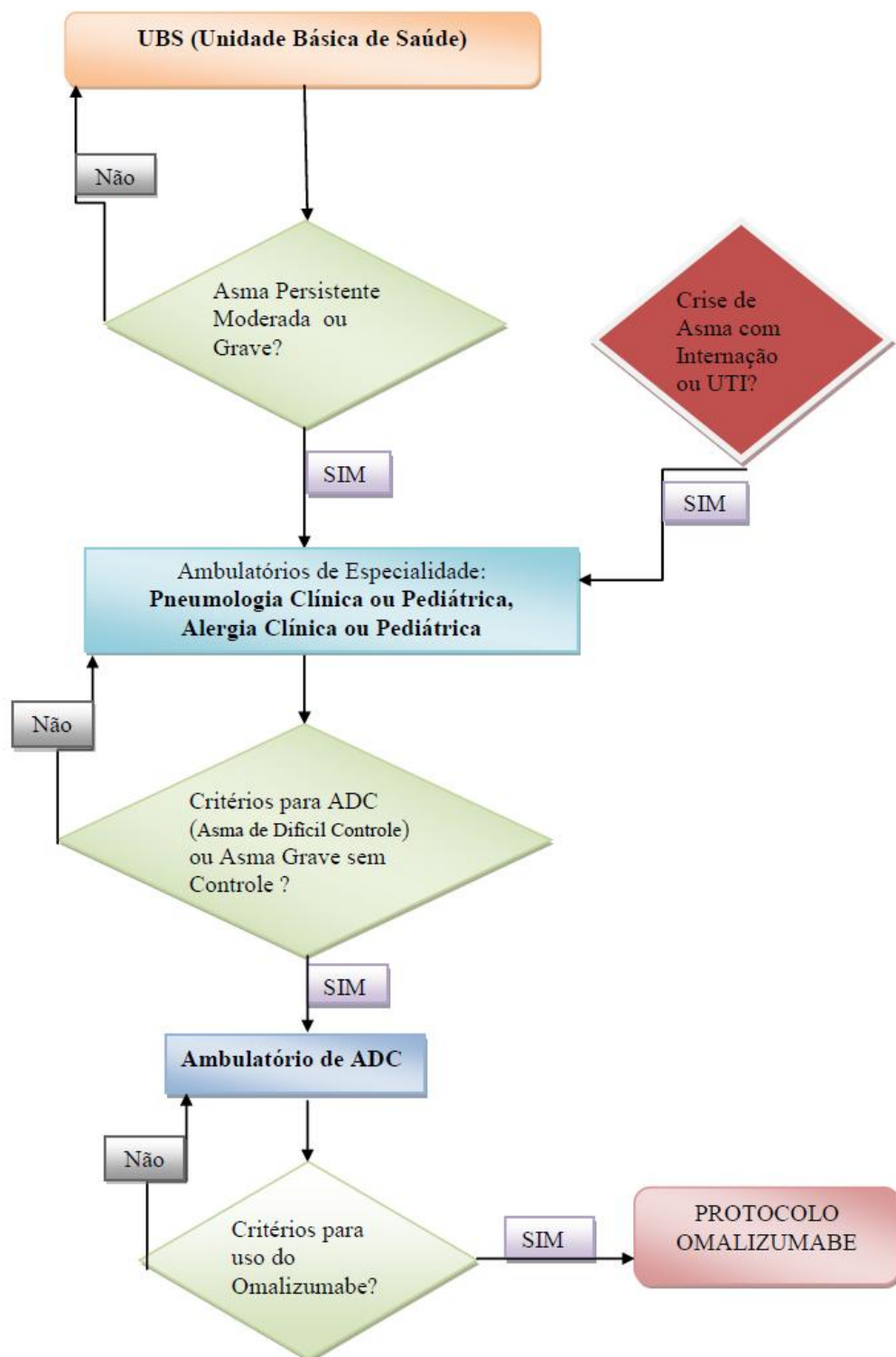
- ❖ Avaliação do Controle pela GINA e pelo ACT
- ❖ Questionário de qualidade de vida
- ❖ Espirometria ou Pico de Fluxo Expiratório
- ❖ Educação: verificação da técnica inalatória, assepsia oral e do espaçador quando for o caso, e controle do ambiente.
- ❖ Adesão: verificação do uso correto e regular dos medicamentos
- ❖ Inflamatória (em fase de implantação): NO, escarro induzido, avaliação do estado de ativação do eosinófilo do sangue periférico.
- ❖ Verificação do número de crises, idas ao PS e internações.

10- Acompanhamento Pós-tratamento

. Consultas trimestrais nos Ambulatórios de Asma de Difícil Controle com avaliações clínico-funcionais, Inflamatória, Educação e Adesão ao tratamento:

- ❖ Avaliação do Controle pela GINA e pelo ACT.
- ❖ Questionário de qualidade de vida.
- ❖ Espirometria ou Pico de Fluxo Expiratório.
- ❖ Educação: verificação da técnica inalatória, assepsia oral e do espaçador quando for o caso, e controle do ambiente.
- ❖ Adesão: verificação do uso correto e regular dos medicamentos.
- ❖ Verificação do número de crises, idas ao PS e internações.
- ❖ Medida da IgE sérica total pós-tratamento e anualmente.
- ❖ Inflamatória (em fase de implantação): NO, escarro induzido, avaliação do estado de ativação do eosinófilo do sangue periférico.

11- Fluxograma



12- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

.O Programa de Atendimento ao Paciente Asmático tem um comitê composto pelo Coordenador do Programa e pelos coordenadores regionais bem como, os médicos responsáveis pelos ambulatórios de Asma de Difícil Controle da SES/DF, que devem avaliar as alterações deste protocolo, periodicamente.

Os indicadores a serem avaliados estão listados abaixo, devendo ser revistos anualmente:

- ❖ Diminuição das exacerbações em 30% em 6 meses de tratamento e 60% em um ano.
- ❖ Diminuição em 50% nas doses de Corticoide inalatório em um ano de tratamento.
- ❖ Diminuição em 70% das idas ao PS em um ano de tratamento.
- ❖ Diminuição em 80% das internações em um ano de tratamento.
- ❖ Melhora significativa da qualidade de vida pela aplicação do AQLQ (questionário que avalia a qualidade de vida na asma)
- ❖ Indicadores de melhoria da inflamação a depender o método utilizado.
- ❖ Custo-benefício: observar *farmacoconomia* por meio dos gastos com consultas não agendadas / idas ao PS e internações **versus** gastos com aquisição e aplicação do Omalizumabe.

13- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO - Omalizumabe

Eu _____,

(nome do (a) paciente ou responsável (se menor que 18 anos).

abaixo identificado (a) e firmado (a) declaro ter sido informado (a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento Omalizumabe, indicado para tratamento crônico da Asma Persistente Grave e de Difícil Controle em pacientes acima de 06 anos de idade.

Estou ciente de que este medicamento somente poderá ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo a SES caso o tratamento seja interrompido.

Declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da Asma: Alívio dos sintomas; Melhora da função pulmonar; Redução nas hospitalizações; Redução nas visitas à emergência; Melhora na qualidade de vida; Redução do risco de morte.

Fui também claramente informado (a) acerca das contraindicações, efeitos colaterais e riscos. O omalizumabe é classificado na gestação como risco B (isso significa que estudos em animais não demonstraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos). A utilização de omalizumabe durante a gravidez fica a critério do médico. As reações adversas mais descritas pelos estudos clínicos foram reações no local da injeção (dor, inchaço, eritema e prurido) e cefaleias, em sua maioria, de leve a moderada gravidade. A ocorrência de sonolência, vertigem, amortecimento, desmaio, vermelhidão, hipotensão postural, faringite, tosse, broncoespasmo, náusea, diarreia, dispepsia, urticária, rash, prurido, fotossensibilidade, aumento de peso, fadiga, inchaço nos braços, sintomas gripais foram incomuns. Raramente podem ocorrer infecções parasitárias, reações anafiláticas e outras condições alérgicas. Nenhum caso de neoplasia maligna foi considerado relacionado ao Omalizumabe.

E quanto ao tratamento:

- O tratamento constará do uso do seguinte medicamento: () Omalizumabe.
- Fui informado de que são necessárias 16 semanas de tratamento para avaliação da resposta clínica ou não ao omalizumabe.
- Fui informado de que, em caso de boa resposta clínica, o tratamento com omalizumabe é de longa duração e sua interrupção geralmente resulta em retorno a elevados níveis de imunoglobulina E, e sintomas associados.
- Fui informado de que, em caso de crise de asma, devo utilizar meu medicamento de resgate de acordo com orientação do meu médico.
- Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este

fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

- Autorizo o Ministério da Saúde e a Secretaria de Saúde a fazer uso das informações relativas ao meu tratamento desde que assegurado o anonimato.

Expresso minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo as responsabilidades e os riscos por eventuais efeitos colaterais ou reações adversas.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os tópicos deste Termo de Consentimento Informado que foi lido e explicado pelo meu médico (a):

Paciente: _____

Documento de Identificação: _____

Sexo: _____ Idade: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: (_____)

Responsável legal (quando for o caso): _____

Documento de Identidade do responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou do responsável legal: _____

Médico responsável _____

CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ UF: _____

Assinatura e carimbo do médico: _____

Data ____/____/____

Obs.:

1-O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.

2- Este termo será preenchido em duas vias: uma será entregue ao paciente e a outra ficará dentro do prontuário do paciente

14- Referências Bibliográficas

- 1) III Consenso Brasileiro no Manejo de Asma. J Pneumol. 28(Supl. 1). Junho, 2002.
- 2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Asma Grave. Portaria SAS/MS nº 12, de 12 de novembro de 2002.
- 3) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 2004;59:469-78.
- 4) World Health Organization. The World Health Report 2003. Disponível em: <http://www.who.int/whr/en/> (accessed 21 October 2004).

- 5) Novartis. Monografia de Produto - Xolair. Sintra: Novartis; 2006.
- 6) Santo A. Mortalidade relacionada à asma, no Brasil, 2000: um estudo usando causas múltiplas de morte. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2006; 22(1): 41-52.
- 7) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
- 8) Asthma UK. Living on a knife edge 2004. Disponível em: <www.asthma.org.uk>
- 9) Rea HH, Scragg R, Jackson R, et al. A case-control study of deaths from asthma. Thorax 1986;41:833-10) Crane J, Pearce N, Burgess C, et al. Markers of risk of asthma death or readmission in the 12 months following a hospital admission for asthma. Int J Epidemiol 1992;21:737-44.
- 11) Tough SC, Hessel PA, Ruff M, et al. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. J Asthma 1998;35:657-65.
- 12) Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:32-9.
- 13) Miller AK, Zheng B, Fox H, et al. Significant association between previous and future asthma exacerbations in TENOR. Abstract presented at the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), November 2004.
- 14) Hartert TV, Speroff T, Togias A, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:467-73.
- 15) Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. Am J Med 2002;113:371-8.
- 16) Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, et al. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. Eur Respir J 2004;23:287-91.
- 17) Andersson F, Borg S, Stahl E. The impact of exacerbations on the asthmatic patient's preference scores. J Asthma 2003;40:615-23.
- 18) Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. Eur Respir J 1996;9:636-42.
- 19) Godard P, Chanez L, Siraudin L, et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. Eur Respir J 2002;19:61-7.
- 20) Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. Eur Respir J 1998;12:1322-6.
- 21) Antonicelli L, Bucca C, Neri M, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. Eur Respir J 2004;23:723-9.
- 22) 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.
- 23) Stanford R, McLaughlin T, Okamoto LJ. The cost of asthma in the emergency department and hospital. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jul;160(1):211-5.
- 24) Araujo D.V et al. Análise Farmacoeconômica no Tratamento da Asma Brônquica com Associação Salmeterol/Fluticasona versus o Tratamento com Esteróides e Broncodilatadores Orais. Anais do V Congresso Brasileiro de Asma, 2005.
- 25) DATASUS, 2000. Disponível em: <www.datasus.gov.br>

- 26) Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (updated 2002, 2003; accessed 26 October 2004). Disponível em: <<http://www.ginasthma.com>>
- 27) Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000391.
- 28) Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J* 1995;8:1091–1099.
- 29) Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002985.
- 30) Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD002987.
- 31) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo de Asma – 2012, *J Bras. Pneumol.* v.38, Suplemento 1, p. S1-S46 Abril 2012.
- 32) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271–7.
- 33) Sherrill DL, Stein R, Halonen M, et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28–36.
- 34) Schmidt D, Watson N, Ruehlmann E, et al. Serum immunoglobulin E levels predict human airway reactivity in vitro. *Clin Exp Allergy* 2000;30:233–41.
- 35) Rajakulasingam K, Durham SR, O'Brien F, et al. Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (FcεRI) α chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:78–86.
- 36) Rajakulasingam K, Till S, Ying S, et al. Increased expression of high affinity IgE (FcεRI) receptor-α chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:233–40.
- 37) Holloway JA, Holgate ST, Semper AE. Expression of the high-affinity IgE receptor on peripheral blood dendritic cells: differential binding of IgE in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1009–18.
- 38) Foster B, Metcalfe DD, Prussin C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcεRI: correlation with serum IgE and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1132–8.
- 39) Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001;344:109–138
- 40) Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402(Suppl. 6760): B12–17.
- 41) Niebauer K, Dewilde S, et al. Impact of omalizumab on quality-of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 316-26.
- 42) Buhl R, Hanf G, Solèr M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:1088–1094.
- 43) Kishiyama JL, Lainer BQ, Corren J, et al. rhuMAb-25 (E25) improves asthma-specific quality of life in patients with allergic asthma [abstract]. *Allergy Clin Immunol Int* 2000;105 (Suppl 2):115.
- 44) Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al. The effects of anti-IgE (omalizumab) treatment on airways inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583–93.

- 45) Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184–90.
- 46) Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001;18:739–40.
- 47) Humbert M, Beasley R, Ayres 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;60:309–16.
- 48) Corren J, Casale T, et al. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 87-90.
- 49) Ayres J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701–708.
- 50) Oba Y, Salzman G. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 265-9.
- 51) Omalizumabe – bula. Disponível em:
<<http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1815.pdf>>
- 52) Stirbulov R. Diagnóstico da asma de Difícil Controle. ASMA de difícil controle. 2ª edição. São Paulo, AC Farmacêutica, 2013.
- 53) Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636–642.
- 54) Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:154–159.
- 55) Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of Omalizumab, an Anti-immunoglobulin E Antibody, in Patients with Allergic Asthma at High Risk of Serious Asthma-related Morbidity and Mortality. *Curr Clin Res Opin.* 2001; 17(4):233-40.
- 56) Milgrom H, Berger W, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2002; 20: 1088-94.
- 57) Lane S, Molina J, Plusa T. An international observational prospective study to determine the Cost of Asthma exacerbations (COAX). *Respir Med* 2006; 100: 434-50.
- 58) National Asthma Campaign. Out in the open. A true picture of asthma in the UK today. *Asthma Audit* 2001. *Asthma J* 2001;6(3 special supplement):1–14.
- 59) Hoskins G, McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Smith B, Silverman S. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000;55:19–24.
- 60) Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302–8.
- 61) Keenan GF. Management of complications of glucocorticoid therapy. *Clin Chest Med.* 1997;18(3): 507-20.
- 62) Barnes P, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma: Report of a workshop held in Eze, France, 1992. *Am Rev Resp Dis.* 1993; 148:S1-S26.
- 63) Scholtens S., Wijga AH., Kerkhof M. et al (2009) Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study *Thorax*;64:604-609; doi:10.1136/thx.2007.094938.

15 - Autoras:

Dra. Jocélea Mendes- Coordenadora do Centro de Referência do Programa de Atendimento ao Paciente Asmático da Unidade Mista de São Sebastião.

Dra. Marta de Fátima Rodrigues da Cunha Guidacci- Coordenadora Geral do Programa de Atendimento ao Paciente Asmático da Secretaria de Saúde do Distrito Federal até 2012.

Em 02/08 de 2007, foi solicitado **Criação da Comissão de Elaboração do Protocolo de Dispensação do Anticorpo Monoclonal da IgE**. O Protocolo foi discutido e finalizado no dia 01/10/07 O Grupo de trabalho foi composto pelos seguintes médicos, sob a coordenação do primeiro:

Coordenadores	Matrículas	Lotações
Dra. Marta de Fátima R. C. Guidacci	132.526-4	HBB- Alergia – Coordenador Alergia - DF
Dra. Clarice Guimarães F. Santos	128445-2	HBB- Pneumologia
Dra. Jocélea Lira Mendes	138019-2	Unidade Mista São Sebastião
Dra. Nancilene G. Melo e Silva	140562-4	HBB- Pneumologia
Dra. Fernanda C. Marcelino	144531-6	HRSobradinho
Dr. Mário Sérgio Nunes	118410-5	Aposentado
Dra. Natasha R. Ferraroni	154253-2	HRAN- Alergia
Dr. Paulo Henrique Ramos Feitosa	140.649-3	HRGama- Pneumologia
Dra. Terezinha Lima	114.734-X	HBB e HUB- Pneumologia
Dr. Laércio Moreira Valença	convidado	Aposentado
Dra. Vanessa Gonzaga Tavares Guimarães	153116-6	HMIB – UCM e Coordenadora do Programa de Asma - DF
Dra. Luciana de Freitas Velloso Monte	153.731-8	HBDF/ H Criança de Brasília (HCB)
Dra. Carmen Lívia Faria da Silva Martins	172078-3	HRC/HUB/HCB

- ❖ O Protocolo foi avaliado e aprovado pelos coordenadores do Programa de Atendimento ao Paciente Asmático da Secretaria de Saúde do Distrito Federal em Novembro de 2007.
- ❖ O Protocolo foi retificado em 14/10/12 de acordo com dados recentes de literatura médica e será submetido a avaliação em 7 dias pelos Coordenadores regionais e pelos médicos que atuam no Programa de Atendimento ao Paciente Asmático.
- ❖ Última retificação julho de 2013 de acordo com o roteiro do setor de protocolos..