REVISTA SALUS
JOURNAL OF HEALTH SCIENCES

ARTIGO DE REVISÃO / ATUALIZAÇÃO

Omalizumab na terapêutica de asma de difícil controle em pacientes pediátricos: Revisão de literatura

Gillyane Nico Cremasco[1]; Gillyane Nico Cremasco[2]; Gustavo Carreiro Pinasco[3]; Aline Rocha Camporez[4]; Fabrício Smiderle Pereira[5]*

[1,2]Acadêmico Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

[3] Especialização - Residência médica pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, Brasil

[4] Especialização em alergia e imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia- Professora da disciplina de Clínica Médica III da Faculdade Multivix.

[5]Especialização - Residência médica em Pediatria pelo Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória - HINSG, Vitória-Brasil.

Artigo recebido em 9 de abril de 2015

Artigo aprovado em 29 de agosto 2015

Palavras-Chaves

Asma;
Imunoterapia;
Pediatria

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura sobre os avanços no tratamento da asma grave de difícil controle com o uso de omalizumab em pacientes pediátricos. **Método:** Revisão sistematizada da literatura de 2010 a 2015, na base de dados Pubmed/Medline. **Resultado:** O medicamento reduziu exacerbações, em frequência e gravidade, e necessidade de corticoterapia oral. Entretanto, a pequena população envolvida e alto custo da droga faz sua indicação permanecer dúbia nessa idade. **Conclusão:** É uma droga eficaz e segura na asma moderada a grave, não controlada. Contudo, estudos na população pediátrica permanecem incipientes, sugerindo manter as pesquisas nesse âmbito e desenvolver estudos de longo prazo.

* Autor para correspondência
E-mail: gustavo.pinasco@emescam.br

Introdução

A asma vem aumentando em incidência e prevalência com o passar das décadas assumindo a posição de doença crônica que mais atinge a população pediátrica. A doença afeta cerca de 1,1 milhão de crianças no Reino Unido, destas, 307 apresentam a forma alérgica persistente grave que permanece descontrolada apesar do melhor tratamento disponível, caracterizando assim a asma de difícil controle.[1]

Não há mais relatos constantes da asma como causa de morte na maioria dos países, contudo ainda leva a aumento importante na morbidade.[2] O atendimento em serviços de emergência devido a esta doença representou aproximadamente 79 mil atendimentos na Inglaterra no período de 2008 a 2009, sendo 30 mil provenientes de crianças até 14 anos, onde 75% desses casos eram evitáveis com uma boa abordagem terapêutica e acompanhamento contíguo.[3] Assim, o aprimoramento e desenvolvimento de novas terapias a fim de otimizar o tratamento evitando a necessidade de internação se faz necessário.

O tratamento é realizado com corticoide inalatório e drogas broncodilatadoras de ação prolongada ou antileucotrienos em dose otimizada. Se o paciente permanece sem controle, pode-se fazer uso de corticoterapia oral ou outras terapias imunossupressoras.[3-5]

Entretanto, o uso de corticoides orais apresenta inúmeros efeitos colaterais, fato que estimula a pesquisa e desenvolvimento de novas terapias alternativas.[4,5] Para atender esta demanda e dar suporte àqueles que não obtém controle com a corticoterapia oral, uma das novas drogas estudadas é o omalizumab.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-Imunoglobulina E (IgE).[4] Este medicamento é administrado de forma subcutânea e a dose calculada de acordo com o índice de massa corporal.[4] A droga atua bloqueando a interação entre o IgE e seu receptor na superfície de basófilos e mastócitos.[4,6,7] Este mecanismo reduz os níveis de IgE sérico e de seus receptores (FceRI) nos basófilos, bem como sua afinidade por eles.

Esta medicação tem sua aplicação pouco estudada na faixa etária pediátrica e permanece com divergências na literatura.[3, 5,8] Contudo, é consenso que seu uso diminui as exacerbações e consequentemente a corticoterapia. A literatura envolvendo a população adulta é mais vasta e algumas poucas diferenças são apresentadas em termos de eficácia, custo benefício e redução de marcadores específicos.[3-7,9,10] Assim, o objetivo desse estudo é revisar a literatura sobre os avanços no tratamento da asma grave de difícil controle com o uso de omalizumab em pacientes pediátricos, conhecendo os riscos e benefícios já relatados, com ênfase na qualidade de vida dos pacientes, comparando a terapêutica entre adultos e população pediátrica e avaliando o custo-benefício da medicação.

Método

Realizou-se a busca de dados consultando a base de dados MEDLINE/PUBMED, por meio dos termos “omalizumab" e “asthma” definidos pelo Medical Subject Headings (MESH Terms). Os artigos foram filtrados por publicações nos últimos cinco anos e que abrangessem a idade do nascimento aos 18 anos. Foram encontrados 60 artigos, dos quais foram excluídos aqueles que realizavam sua avaliação a partir de 12 anos, os que não se adequavam ao assunto proposto e aqueles que se classificaram como editoriais, restando, enfim, 25 artigos. Após leitura completa dos artigos 17 foram selecionados. Os artigos foram classificados quanto ao tipo de estudo, ressaltando o que havia de mais relevante em cada trabalho, e comparando sua eficácia na faixa etária infanto-juvenil, e se demostrou alguma diferença em estudos específicos para adultos.

Resultados

A distribuição do tipo dos manuscritos é descrita na Tabela 1 e a síntese dos resultados na Tabela 2. A Tabela 3 evidencia a eficácia do medicamento na faixa etária pediátrica. A Tabela 4 relata as diferenças encontradas em relação à faixa adulta apresentada em cada estudo.

Tabela 1: Tipos de artigo sobre uso de Omalizumab em crianças no período de 2010 a 2015.

Tipo de Artigo	PUBMED
Estudo Coorte	01
Ensaio Clínico	04
Artigo de Revisão	07
Revisão Sistemática	01
Relato de caso	04

Fonte: próprio autor.

Tabela 2. Principais resultados dos manuscritos sobre uso de omalizumab em pacientes pediátricos no período de 2010-2015 na base de dados MEDLINE/PUBMED.

Norman G, et al.[1]	A quantidade de dados em crianças era limitada. Efeito benéfico: sintomatologia, o uso de cuidados de emergência, qualidade de vida e FEV1 (forced expiratory volume in one second). Custo-eficácia ruim. Os efeitos adversos do corticoide sistêmico representam um custo que pode persistir para além da duração do tratamento.
Normansell R, et al.[2]	Eficaz e seguro na asma moderada a grave não controlada. Não está claro se justifica o custo. O efeito em valores extremos de IgE não foram avaliados. Não há comparação direta com outros medicamentos de controle.
Neffen H, et al.[3]	Redução do número de exacerbações, hospitalizações, medicação de resgate e necessidade de corticosteroides orais. Diminuição progressiva da dose de corticosteroides inalatórios.
Walker S, et al.[4]	Nenhum benefício estatisticamente significativo foi registrado no uso de omalizumab em exacerbações que exigiam internação. A redução no número absoluto das exacerbações, queda da mortalidade e melhoria da qualidade de vida é baixa, ao passo que o custo adicional de tratamento é alto.
Brodlie M, et al.[5]	Melhora na qualidade de vida e redução do uso de corticóide oral em todas as faixas etárias.
Hill DA, et al.[6]	Frequências e números de basófilos circulantes em crianças asmáticas foram reduzidos, juntamente de melhor controle da asma.
Baena-Cagnani CE, et al.[7]	Benéfico em várias condições mediadas por IgE (asma, rinite alérgica, anafilaxia, alergia alimentar, dermatite atópica e urticária crônica). Alguns estudos têm mostrado um aumento inicial do IgE e outros o oposto.
Fried AJ, et al.[8]	Reduz exacerbações. O desenvolvimento de agentes com maior afinidade por IgE pode ser necessária para outras atopias. O uso em alergias alimentares está sendo especulado.
Sorkness CA, et al.[9]	Eficaz em doença grave e moderada. Pacientes mais susceptíveis de se beneficiar: óxido nítrico exalado alto, eosinófilos no sangue, e IMC elevados.
Steiß JO, et al.[10]	Queda no nível de IgE sérico, acompanhado de melhora clínica. Os pacientes têm permanecido longos períodos sem crises após o término do tratamento. Não satisfatório para dermatite atópica.
Robison PD, et al.[11]	Faixa etária pediátrica: essa intervenção oferece potencial único de prevenir e modificar a fisiopatologia da doença.
Deschildre A, et al.[12]	Eficaz para crianças com asma alérgica grave.
Burch J, et al.[13]	Não deve ser rotineiramente fornecido para o tratamento de asma alérgica persistente grave em crianças de 6-11 anos devido à relação custo-efetividade. Pode ser uma alternativa eficaz aos corticosteróides orais.
Rizk C, et al.[14]	Pacientes em corticoterapia crônica desenvolveram efeitos colaterais, como insuficiência renal e diminuição de massa óssea. O uso de omalizumab oferece melhoras.
Pite H, et al.[15]	Melhora dos marcadores físicos e biológicos da asma e rinite, sem alteração no exantema. Dor à injeção foi o único efeito colateral imediato registrado.
Kao SL, et al.[16]	Th1, Th2, e algumas citocinas pró-inflamatórias, não apresentaram alterações significativas. Houve melhora clínica e dos parâmetros respiratórios. Os níveis de IgE sérico diminuíram, porém o IgE total aumentou.
Busse WW, et al.[17]	Melhora clínica, diminuição de exacerbações e de picos sazonais.

Fonte: próprio autor.

Tabela 3: Eficácia do uso de omalizumab na faixa etária pediátrica.

Identificação	Eficácia na faixa etária
Norman G, et. al.[1]	Sim
Normansell R, et.al.[2]	Sim
Neffen H, et al.[3]	Sim
Walker S, et al.[4]	Pouco eficaz
Brodlie M, et al.[5]	Sim
Hill DA, et al.[6]	Sim
Baena-Cagnani CE, et. al.[7]	Sim
Fried AJ, et al.[8]	Sim
Sorkness CA, et al.[9]	Sim
Steiß JO, et al.[10]	Sim
Robison PD, et. al.[11]	Sim
Deschildre A, et al.[12]	Sim
Burch J, et al.[13]	Sim
Rizk C, et al.[14]	Sim
Pite H, et al.[15]	Sim
Kao SL, et al.[16]	Sim
Busse WW, et al.[17]	Sim

Fonte: próprio autor.

Tabela 4. Diferenças no uso do omalizumab entre as faixas etárias pediátrica e adulta.

Identificação	Diferenças entre as faixas adulta e pediátrica
Norman G, et. al.[1]	A evidência da segurança da droga é bem limitada na faixa etária pediátrica.
Normansell R, et.al.[2]	A dose de corticoide inalado reduziu em 100% nos pacientes tratados em comparação com o placebo, enquanto na faixa adulta a redução não foi tão significativa.
Neffen H, et al.[3]	Não são apontadas diferenças nas faixas etárias nesse estudo. Porém ele enfatiza a indicação para uso apenas em maiores de seis anos.
Walker S, et al.[4]	O estudo evidenciou uma taxa de mortalidade por exacerbação grave (que necessita de internação) significativamente menor em crianças menores de 12 anos, tendo seu índice mais evidente em adultos maiores de 45 anos.
Brodlie M, et al.[5]	Não foi encontrada diferença entre os grupos abaixo e acima de 12 anos quanto à melhoria da qualidade de vida e a redução do uso de corticoide.
Hill DA, et al.[6]	Não foi reconhecida, na faixa etária, a queda em basófilos, talvez pela diferença entre as populações, ou pelo desenho do estudo, ou novos níqueis de cor de citometria.
Baena-Cagnani CE, et. Al.[7]	Pode ter um efeito sobre o processo de remodelação encontrado na asma. A redução das exacerbações clinicamente significativas foi baixa e o custo alto, não devendo ser rotineiramente fornecida para o tratamento de asma alérgica persistente grave em crianças de 6-11 anos.
Fried AJ, et al.[8]	A redução do uso de corticoides inalados em crianças e adolescentes que necessitam de uso de longa duração, com doses acima do desejável, é um dos efeitos benéficos do omalizumab que mais se destaca.
Sorkness CA, et al.[9]	Mais eficaz na redução das exacerbações por idade em crianças de 12 anos ou mais, mas não há diferenças correspondentes observadas em efeito de dose do corticoide inalatório ou sintoma de acordo com a idade.
Steiß JO, et al.[10]	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.
Robison PD, et. al.[11]	A intervenção nessa faixa etária oferece potencial único de prevenir e modificar a fisiopatologia da doença.
Deschildre A, et al.[12]	O único modificador de efeito observado para a resposta ao omalizumab foi a idade (ou seja, a idade menor que 12 anos, foi associada a um melhor controle).
Burch J, et al.[13]	Mesmo não sendo indicado rotineiramente na faixa de 6-11 anos, os pais têm o direito de continuar o tratamento.
Rizk C, et al.[14]	Esse estudo não oferece comparações entre as faixas etárias.
Pite H, et al.[15]	A diminuição da função pulmonar não é um critério necessário para decidir por terapia com omalizumab nessa faixa etária, ao

Fonte: próprio autor.

Discussão

O tratamento inicial se baseia em corticóide inalatório e drogas broncodilatadoras de ação prolongada ou antileucotrienos em dose otimizada. Quando a dificuldade de controle da doença permanece, a corticoterapia oral deve ser considerada ou outras terapias imunossupressoras, apesar de seus inúmeros efeitos colaterais.[3-5] Devido ao desconforto do uso de

corticóides orais, outras drogas estão em estudo.

O uso de antibióticos macrolídeos na asma neutrofílica em adultos apresentou boa segurança. Já a ciclosporina, metotrexate e imunoglobulina intravenosa mostraram-se pouco eficazes.[5] O uso do omalizumab se mostrou eficaz de alguma forma em todos os manuscritos revisados nesse estudo. Outros anticorpos monoclonais como: anti IL5, Anti IL9, Anti TNF tiveram sua eficácia variável em adultos e não há estudos que envolvam a faixa etária pediátrica.[5]

O mecanismo de ação dessas novas drogas em estudo envolve o bloqueio de interleucinas e IgE, os quais estão envolvidos na fisiopatologia da asma alérgica. Sugere-se que os basófilos influenciem o início e a progressão da inflamação alérgica, podendo ser este o mecanismo de atuação das novas terapêuticas.[6] O omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da asma alérgica. O uso da droga foi liberado nos Estados Unidos em 2003 para pacientes com asma persistente grave acima de 12 anos, que não obtiveram controle com dose otimizada de corticoides inalatórios. Já a Agência Europeia de Medicina liberou o uso para crianças acima de seis anos no ano de 2005.[4]

A forma de administração é subcutânea, e a dose calculada de acordo com o índice de massa corporal.[4] Seu mecanismo de ação se encontra no bloqueio da interação entre o IgE e seu receptor de alta afinidade presentes na superfície de basófilos e mastócitos.[4,6,7] Assim, a terapêutica reduz os níveis de IgE sérico e de seus receptores (FceRI) nos basófilos, bem como sua afinidade por eles.

O bloqueio da cascata alérgica impede a liberação de citocinas, histamina, triptase e metabólitos de ácido aracdônico, dessa forma, contendo o processo alérgico que se desenvolveria por uma combinação de fatores genéticos e ambientais.[7] Diante de tal fato, preserva-se as demais medidas de abordagem mesmo em uso da medicação.

Dados de como a medicação atua nos basófilos circulantes ainda são imprecisos, e divergem de certa forma. Hill e cols em seu estudo, por exemplo, encontraram redução dos níveis de basófilos, o que contribui para melhor entendimento da fisiopatologia da asma e de seu mecanismo de ação.[6] Entretanto, esta redução não se comportou da mesma forma em todos os pacientes, podendo evidenciar uma possível população que apresentará falha terapêutica futura ou apenas inconsistência do estudo, que de certa forma limita nossas interpretações pela ausência de grupo placebo.

Ainda que os níveis de IgE se mostrem como um bom preditor para os sintomas clínicos, há evidências de pacientes com níveis normais ou reduzidos de IgE sérico cuja resposta foi satisfatória ao uso de omalizumab, o que nos leva a crer que mais estudos são necessários a fim de elucidar o comportamento dessa molécula em asmáticos.[4]

Na maioria dos estudos o omalizumab se mostrou eficaz para o tratamento da asma de difícil controle na faixa etária proposta, com exceção da pesquisa de Walker et al, à qual obteve resultados que não demonstraram uma eficácia estatisticamente importante em casos de exacerbações clinicamente significativas.[1] Em seu estudo, o mesmo concluiu que houve uma pequena redução no número absoluto de exacerbações, assim como pequena melhora na qualidade de vida (de acordo com questionário proposto e validado) e na queda do índice de mortalidade. Da mesma forma, a redução de sintomas diários não foi evidenciada, assim como a de corticoterapia inalatória. Logo, o alto custo dispendido no novo tratamento não se justificaria.[1]

Foi abordado o fato de que efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos.[1] Contudo, o estudo de Walker et al abordou uma pequena amostra, dos quais muitos dos indivíduos não estavam recebendo a terapia

indicada como ótima. Ainda assim, este estudo se equipara aos outros quando reconhece os benefícios da redução da corticoterapia oral naqueles que faziam uso constante ou que a mesma era insuficiente.

Diferentes manuscritos evidenciam que o número de exacerbações, hospitalizações e visitas ao médico não programadas reduziu nos pacientes em tratamento com omalizumab. Nota-se, também, diminuição do uso de medicações de alívio e da necessidade do uso de corticoides orais.[2,3,5,8,10,12,16,17]

O uso de corticoides inalatórios também foi progressivamente reduzido para obtenção do controle adequado da doença.[5] Esses dados, entretanto, precisam ser avaliados com cautela, uma vez que a população estudada é pequena e alguns pacientes se encontravam sem controle e com acompanhamento insuficiente em determinados grupos. Poucos dos estudos tiveram o cuidado de ao separar amostra ter a certeza de que a terapia proposta anteriormente foi bem efetuada, por exemplo, deixando de relatar se as medidas ambientais foram bem aplicadas e se a medicação está sendo administrada de forma correta.

Quanto à corticoterapia oral, os estudos revisados compartilham a mesma opinião: o omalizumab reduz tanto a dose quanto a frequência da necessidade do seu uso. Brodlie et al enfatiza uma redução de 15mg em média na dose diária de corticóide oral ou até erradicação do seu uso no tratamento da asma de difícil controle.[2] Além disso, pacientes em uso de omalizumab têm permanecido longos períodos sem crises após o termino do tratamento, logo abolindo a necessidade de medicação de alívio.[10]

Assim, a redução da terapêutica com corticoterapia oral tem efeito valioso ao eliminar os efeitos colaterais proporcionados pelo mesmo. Entre eles destacam-se a hipertensão, fácies cushingóides, supressão de suprarrenal, miopatia, restrição de crescimento, obesidade, hipercolesterolemia, osteopenia e catarata.[2]

Vale ressaltar que a adição de omalizumab é a única intervenção terapêutica que tem melhorado o controle da asma alérgica grave que não responde ao tratamento combinado, com doses elevadas de corticosteroides inalados, anterior ao uso de corticosteroides sistêmicos combinados, ou não, com outros medicamentos controladores.[5] Este fato corrobora para necessidade de conhecimento teórico e da prática clínica pelo pediatra ao usar esta medicação para as crianças que realmente necessitam.

Mais um efeito benéfico importante do uso de omalizumab é sua atuação reduzindo as exacerbações sazonais da asma.[17] Os pacientes que utilizam o medicamento em questão apresentaram um número reduzido de exacerbações nas estações climáticas propícias a estes eventos. Geralmente os picos de exacerbação da asma acontecem durante a primavera e outono, sendo o verão a estação com menos episódios.[17]

Outro fato que chama atenção a favor do uso da terapia com omalizumab foi enfatizado por Fried et al, que afirma, no geral, uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes.[8]

Com a finalidade de diagnosticar e acompanhar a patologia estudada, utiliza-se comumente a espirometria. Um dos principais dados a ser avaliado é o valor do FEV_1, que mede a função pulmonar em porcentagem. No caso de fluxo inferior a 60%, a asma é considerada severa, mas valores inferiores a 80% já demonstram função pulmonar reduzida.[3] Este parâmetro apresenta melhora significativa nos valores em pacientes em tratamento com omalizumab.[3,16] Tais resultados foram mais comumente observados em adultos do que em crianças, fato facilmente explicável devido as limitações do exame que é de difícil realização na faixa etária pediátrica, uma vez que necessita que o paciente siga os comandos do profissional que o realiza.

Por isso, a diminuição da função pulmonar não é um critério aplicável à faixa etária pediátrica para indicar o uso do medicamento, assim como é na faixa adulta.[15]

Por outro lado, existem divergências quanto à melhora dos parâmetros encontrados na espirometria. Fried e Oettgen citam que especificamente os valores de FEV1 e de pico de fluxo expiratório não foram alterados em pacientes em uso de omalizumab, e consequentemente a função pulmonar.[8] Essa afirmativa é confirmada por Busse et al que diz que apesar da melhora clínica e da redução do uso de outros medicamentos, a função pulmonar dos pacientes não melhorou.[17] Contudo, o estudo não especifica como esse dado foi obtido.

O uso de omalizumab se mostrou vantajoso também no tratamento de outras doenças, destacando-se a rinite alérgica. Todavia, há evidências da eficácia da terapia em pólipos nasais, fibrose cística, dermatite atópica, urticária crônica espontânea, alergia alimentar e anafilaxia. Demonstrando, assim, melhora na qualidade de vida, redução da sintomatologia e da necessidade de medicações de alívio.[7,8] Vale lembrar que sua aplicação se baseia na falha de outras medidas terapêuticas já existentes. Os estudos ainda estão em fase inicial nesse aspecto, e as informações são escassas e insuficientes para sua indicação exata.

Ao comparar a terapêutica entre as faixas etárias, notamos uma redução na dose de corticóides inalados em 100% dos casos na faixa pediátrica, enquanto na adulta não se obteve dados tão significativos.[4] O potencial da droga em agir no processo de remodelamento pulmonar promovido pela asma vem sendo estudado, criando, dessa forma, um potencial único de prevenir e modificar a fisiopatologia da doença.[7,11] Outro dado relevante encontrado é o melhor controle da doença e taxa reduzida de mortalidade em crianças menores de 12 anos.[1,12]

Apesar dos inúmeros benefícios encontrados, muitos estudos apontam que as vantagens não são suficientes para justificar o alto custo do uso de omalizumab.[1,3,4,10,13] Referida terapia beneficia uma pequena população de forma importante, por isso, a indicação deve ser precisa. Porém, os estudos que têm por base o efeito a longo prazo ainda estão sendo desenvolvidos, e assim, estes efeitos podem influenciar nos critérios para indicar o uso do medicamento.

Conclusão

O omalizumab é uma droga eficaz e segura na asma moderada a grave não controlada, contudo estudos na população pediátrica permanecem incipientes de acordo com a literatura revisada.

Dessa forma, devido aos benefícios significativos que esta droga pode oferecer e diante aos bons resultados já colhidos, sugere que sejam mantidas as pesquisas nesse âmbito, envolvendo a população pediátrica, e que se desenvolvam estudos de longo prazo, randomizados e com placebo. Assim, as dúvidas ainda existentes poderão ser analisadas e o efeito a longo prazo estudado.

Referências

1 Walker S, Burch J, McKenna C, Wright K, Griffin S, Woolacott Nl. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6–11 years. Health Technology Assessment. 2011;15(Suppl 1):13-21.

2 Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. Arch Dis Child. 2012;97(7):604-9.

3 Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic

asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2013;17(52):1-352.

4 Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No. CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.

5 Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, Giubergia V, Maspero JF, et al. Asma De Difícil Control En Niños Y Adolescentes Estrategias Diagnóstico-Terapéuticas. Medicina (Buenos Aires). 2012;72(5):403-13.

6 Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. Allergy. 2014;69(5):674–7.

7 Baena-Cagnani CE, Gomez RM. Therapy with omalizumab in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014;14(2):149 – 54.

8 Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. Current Opinion in Pediatrics. 2010;22(6):758–64.

9 Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2013;1(2):163–71.

10 Steiss JO, Schmidt A, Nahrlich L, Zimmer KP, Rudloff Sl. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. Alergy Asthma Proc, 2012;33(1):77-81.

11 Robison PD, Asperen PV. Newer Treatments in the Management of Pediatric Asthma. Pediatric Drugs. 2013;15(4):291-301.

12 Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on Omalizumab in Children With Severe Allergic Asthma: A 1-Year Real Life Survey. Eur Respir J. 2013;42(5):1224–33.

13 Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, Woolacott N. Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Allergic Asthma in Children Aged 6–11 Years. Pharmacoeconomics. 2012;30(11):991-1004.

14 Rizk C, Ring A, Santucci S, MacLusky I, Karsh J, Yang WH. Omalizumab treatment in a child with severe asthma and multiple steroid-induced morbidities. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109(3):222–3.

15 Pite H, Gaspar A, Paiva M, Leiria-Pinto P. Omalizumab under 12 years old: Real-life Practice. J. Aler. 2012;41(2)133-6.

16 Kao SL, Yu HR, Kuo HC,Tsui KY, Wu CC, Chang LS, et al. Higher levels of soluble Fas ligand and transforming growth factor-b after omalizumab treatment: A case report. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2012;45(1):69-71.

17 Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE , et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. N Engl J Med.2011;364(11):1005-15.

Como citar esse artigo:

Cremasco G N; Sossai B P; Pinasco G C; Camporez A R; Pereira F S. Omalizumab usage in difficult asthma control therapy in pediatric patients: A literature review, Salus J Health Sci., [periódico na internet], 2016;2(1). Disponível: http://www.salusjournal.org