



Eficácia da terapia Anti-IgE no controle da asma

Effectiveness of anti-IgE therapy for asthma control

Faradiba Sarquis Serpa, MD, MSc¹; Mariana Pandolfi Piana, MD¹; Firmino Braga Neto, MD¹;
Fernanda Lugão Campinhos, MD^{1,2}; Marina Gaburro da Silveira, MD¹;
Joseane Chiabai, MD, MSc³; Eliana Zandonade, PhD³

RESUMO

Objetivo: Avaliar parâmetros de resposta à terapia anti-IgE com omalizumabe em pacientes com asma de difícil controle. **Métodos:** Foram avaliados 24 pacientes com asma de difícil controle, em uso de omalizumabe há pelo menos 32 semanas e considerados como respondedores à terapia. Avaliou-se a pontuação do teste de controle de asma (TCA), a presença de sintomas de asma, a frequência de uso de β_2 -agonista de curta ação, as doses de corticoide inalatório e oral e o percentual previsto do volume expiratório forçado no 1º minuto (VEF₁), antes e com 16 e 32 semanas de tratamento. **Resultados:** Na avaliação da pontuação do TCA foram obtidas as médias 12,4 para o momento inicial, 15,7 e 17,9 para a 16ª semana e 32ª semana respectivamente ($p < 0,0001$). A dose média de corticoide inalatório diminuiu ao longo das 32 semanas, de 1.416 mcg para 1.250 mcg na 32ª semana ($p = 0,0797$). O número de idas à emergência e de sintomas noturnos também diminuíram. Observou-se redução da dose de corticoide oral, sendo inicialmente a dose média de 17,4 mg e após 16 e 32 semanas 6,7 mg e 4,4 mg, respectivamente ($p < 0,0001$). Houve aumento na média do VEF₁ (% do previsto), de 37,5% no início do tratamento para 44,0% na 16ª semana ($p = 0,007$). **Conclusões:** O omalizumabe como terapia adjuvante no tratamento de pacientes com asma de difícil controle foi eficaz na melhora de parâmetros clínicos e funcionais, contribuindo para o controle da asma e diminuição dos riscos futuros.

Descritores: Omalizumabe, anti-IgE, asma grave, eficácia.

ABSTRACT

Objective: To assess parameters of response to anti-IgE therapy with omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. **Methods:** Twenty four patients with difficult-to-control asthma using omalizumab for at least 32 weeks and considered as treatment responders were assessed. The Asthma Control Test (ACT) was used to assess the presence of asthma symptoms, frequency of use of short-acting beta2-agonists, inhaled and oral corticosteroid doses, and percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before treatment and after 16 and 32 weeks of treatment. **Results:** Mean ACT scores were 12.4 before treatment and 15.7 and 17.9 at 16 and 32 weeks post-treatment, respectively ($p < 0.0001$). Mean dose of inhaled corticosteroid decreased over the 32 weeks, from 1,416 mcg to 1,250 mcg ($p = 0.0797$). The number of visits to emergency services and nocturnal symptoms also decreased. There was a reduction in the mean dose of oral corticosteroids, from 17.4 mg at baseline to 6.7 mg and 4.4 mg after 16 and 32 weeks of treatment, respectively ($p < 0.0001$). Finally, an increase was found in the mean percentage values of predicted FEV₁, from 37.5% at baseline to 44.0% at week 16 ($p = 0.007$). **Conclusions:** Omalizumab as adjunctive therapy in the treatment of patients with difficult-to-control asthma was effective in improving clinical and functional parameters, contributing to the control of asthma and to the reduction of future risks.

Keywords: Omalizumab, anti-IgE, severe asthma, efficacy.

¹ Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES.

² Faculdade Brasileira-MULTIVIX, Vitória, ES.

³ Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES.

Correspondência para:

Faradiba Saquis Serpa

E-mail: faradibasarquis@uol.com.br

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

Submetido em: 22/03/2015,
aceito em: 10/04/2015.

INTRODUÇÃO

O uso da terapia anti-IgE na asma se consolidou nos últimos anos como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes com asma de difícil controle (ADC). O primeiro agente biológico com esta propriedade, o omalizumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG) que liga-se seletivamente à cadeia pesada da IgE livre, impedindo sua ligação com o receptor de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos e basófilos, interrompendo assim, a cascata inflamatória envolvida na patogênese da asma alérgica¹.

São considerados candidatos à terapia com omalizumabe os pacientes que não obtêm controle da doença na etapa 4 de tratamento da *Global Initiative for Asthma* (GINA), ou seja, que não alcançam o controle com doses elevadas de corticosteroide inalatório (budesonida acima de 800 mcg/dia ou equivalente), associadas a β2-agonista de longa ação, após serem descartadas causas de não controle²⁻⁵.

Diversos estudos de vida real comprovam a eficácia do omalizumabe no tratamento da ADC, e os benefícios da terapia ocorrem, na maioria dos casos, até 16 semanas de tratamento^{5,6}. Para avaliação da resposta ao tratamento, não existe critério clínico e laboratorial específico. Recomenda-se o uso de parâmetros considerados marcadores indiretos da melhora da inflamação como o número de exacerbações, o uso de medicação de resgate, limitação para atividades diárias, avaliação da função pulmonar e questionários validados para avaliar o controle da asma e a qualidade de vida^{2,3,7}.

No Brasil, estudos de vida real para avaliar resposta ao uso de omalizumabe são escassos. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar parâmetros de resposta à terapia com omalizumabe em pacientes considerados como respondedores ao tratamento.

MÉTODOS

Estudo longitudinal e retrospectivo realizado no período de 30 de abril a 30 de agosto de 2014 no Centro de Referência em Asma do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), ES. A população do estudo foi composta por pacientes com diagnóstico de asma alérgica de difícil controle, em terapia com omalizumabe. Todos os 24 pacientes em tratamento há 32 ou mais semanas foram convidados a participar da pesquisa, mediante os esclarecimentos necessários e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes responderam a um questionário com questões referentes à idade atual, sexo, idade de início da asma, história familiar de asma, tabagismo ativo ou passivo, presença de comorbidades (rinite alérgica, doença do refluxo gastroesofágico [DRGE],

hipertensão arterial sistêmica [HAS], *diabetes mellitus* [DM]), uso de medicamentos, eventos adversos ao uso do omalizumabe, idas à emergência, limitação para atividades diárias, asma noturna e sintomas diurnos, antes e durante o tratamento.

Dados adicionais, clínicos e de exames complementares, antes e após 16 e 32 semanas do início do tratamento foram obtidos através de revisão dos prontuários médicos. Foram registrados o nível de IgE total, o resultado do teste cutâneo com aeroalérgenos, o índice de massa corpórea (IMC), o percentual previsto do volume expiratório forçado no 1º minuto (VEF₁), o pico de fluxo expiratório (PFE), a pontuação do teste de controle de asma (TCA), a presença de sintomas de asma, frequência de uso de β2-agonista de curta ação (β2), a dose de corticoide inalatório (budesonida inalada - BUD) e a dose de corticoide oral (CO) dos três momentos, com exceção do VEF₁ que não foi avaliado na 32ª semana. Foram levantados também relatos de eventos adversos ocorridos durante todo o período de tratamento.

Na avaliação do TCA considerou-se melhora no controle clínico da asma quando ocorreu um aumento de 2 ou mais pontos na pontuação final do teste que compreende cinco questões, que avaliam sinais, sintomas e uso de medicação de resgate nas últimas quatro semanas^{8,9}.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), sob o número 632.158.

Os dados obtidos foram alocados nos programas SPSS Statistics v20.0 e v10.0. Foi aplicado o teste ANOVA para medidas repetidas e, quando necessário, o teste Tukey HSD para comparação das médias entre os momentos. Os testes Kappa e McNemar, foram utilizados para verificar a concordância das respostas das variáveis qualitativas e se houve mudança significativa de opinião entre os pacientes, respectivamente. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Características clínicas e demográficas

Foram avaliados 24 pacientes, 20 (83,3%) do sexo feminino e 4 (16,7%) do masculino. A idade variou de 34 a 72 anos (média: 50,8 ± 11,4 anos). O tempo de duração da asma variou de 6 a 65 anos (média: 36,7 ± 16,0). A dosagem de IgE sérica total prévia ao tratamento variou de 32 a 1.341 (média: 291,8 ± 277,1 UI/mL). Todos os pacientes apresentavam IgE específica ou teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*prick test*) positivo para pelo menos um aeroalérgeno. O

IMC variou de 23,1 a 44,4 kg/m² (média: 31,3 ± 6,5) e 18 pacientes foram considerados com sobrepeso ou obesos segundo a Organização Mundial da Saúde¹⁰. Os dados clínicos e demográficos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas de pacientes em terapia com omalizumabe

Variável	Valores (n = 24)
Idade (anos)	
Média (SD)	50,8 (±11,4)
Sexo n (%)	
Feminino	20 (83,3)
Masculino	4 (16,7)
Duração da asma (anos)	
Média (SD)	36,7 (±16,0)
Comorbidades n (%)	
Rinite alérgica	21 (87,5)
Doença do refluxo gastroesofágico	19 (79,2)
Hipertensão arterial sistêmica	13 (54,2)
Diabetes mellitus tipo II	5 (20,8)
História de tabagismo n (%)	7 (29,2)
Tabagismo passivo n (%)	12 (50,0)
História familiar positiva para asma n (%)	17 (70,8)
IgE total (UI/mL)	
Média (SD)	291,8 (±277,1)
Índice de massa corpórea (IMC)	
Média (SD)	31,3 (±6,5)

Avaliação de parâmetros clínicos e funcionais relacionados ao controle da asma

A avaliação da pontuação do TCA revelou médias de 12,4 no momento inicial, 15,7 na 16ª semana e 17,9 na 32ª semana. Na 16ª semana, 14 pacientes (58,3%) aumentaram dois ou mais pontos acima do valor inicial, e na 32ª semana, 20 pacientes (83,3%) haviam aumentado a pontuação do TCA (Figura 1). Houve um aumento significativo na média do TCA entre o início do tratamento e a 16ª semana (Tabela 2).

Foi observado também um aumento significativo na média do VEF₁ (% do predito) que era de 37,6% no início do tratamento, com aumento para 44% na 16ª semana ($p = 0,007$) (Figura 1). Nas medidas de PFE, observou-se um aumento nos valores absolutos ao longo do tempo, mas não houve significância estatística entre as médias (Tabela 2).

A dose média de corticoide inalatório (em mcg de budesonida) diminuiu ao longo das 32 semanas, pois 10 (40%) pacientes conseguiram reduzir a dose do medicamento, mas esta redução não foi estatisticamente significativa ($p = 0,0797$) (Tabela 2, Figura 2).

Ao longo do período estudado, a maioria dos pacientes conseguiu suspender o uso de CO. Inicialmente a dose média (em mg de prednisona) foi de 174, e após 16 e 32 semanas 6,7 e 4,4, respectivamente (Figura 2). Entretanto, ao aplicar o teste Tukey, não foi observada diferença entre médias em 16 e 32 semanas. Conclui-se então que houve de fato uma redução significativa da dose de CO até a 16ª semana, e que a partir deste momento, a redução não alcançou significância estatística (Tabela 2).

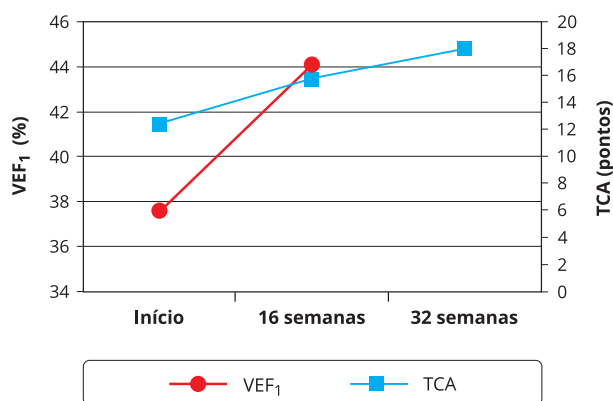


Figura 1 - Médias do teste de controle da asma (TCA) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) nos três momentos avaliados

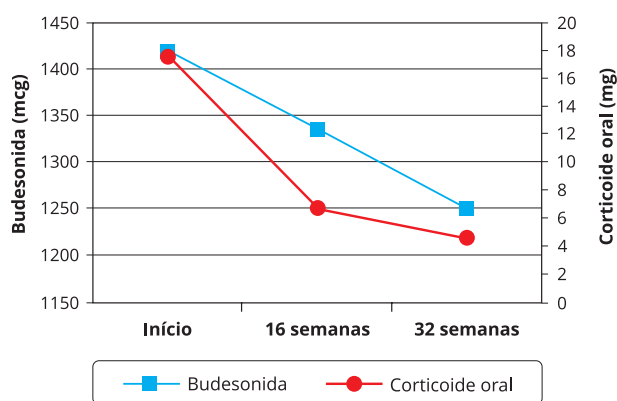


Figura 2 - Médias das doses de budesonida e corticoide oral nos três momentos avaliados

Tabela 2 - Análise descritiva das variáveis quantitativas medidas em cada momento do estudo

Variável	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	p-valor ANOVA	Subgrupos de Tukey
TCA início	24	5	22	12,4	5,6	< 0,0001	A
TCA 16ª semana	24	5	24	15,7	5,6		B
TCA 32ª semana	24	10	25	17,9	4,2		B
PFE início	23	21%	70%	46,1%	13,6	0,0812	-
PFE 16ª semana	24	18%	88%	50,2%	19,4		-
PFE 32ª semana	23	21%	91%	50,2%	19,1		-
VEF ₁ início	24	18%	72%	37,5%	14,4	0,007	A
VEF ₁ 16ª semana	23	23%	73%	44,0%	16,9		B
BUD início	24	800	1.600	1.416	333	0,0797	-
BUD 16ª semana	24	800	1.600	1.333	347		-
BUD 32ª semana	24	800	1.600	1.250	334		-
CO início	9	2	40	17,4	11,1	0,0048	A
CO 16ª semana	9	0	20	6,6	8,2		B
CO 32ª semana	9	0	20	4,4	7,6		B

A: subgrupo do teste Tukey com as menores médias.

B: subgrupo do teste Tukey para as maiores médias.

TCA: Teste de controle da asma.

PFE: Pico de fluxo expiratório.

VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

BUD: Budesonida.

CO: Corticoide oral.

Na avaliação dos critérios clínicos de controle da asma, inicialmente 22 pacientes apresentavam asma noturna, na 16ª semana 8 mantiveram-se com o sintoma, e na 32ª semana, apenas 1 paciente persistiu com o sintoma. O mesmo ocorreu para a variável idas à emergência, no início 19 pacientes necessitavam ir à emergência durante as exacerbações. Até a 16ª semana 6 foram à emergência, e na 32ª semana apenas 1 tinha essa necessidade. É importante ressaltar que a alteração no intervalo da 16ª para a 32ª semana não apresentou significância estatística ($p = 0,125$), o que leva à interpretação de que a terapia anti-IgE foi eficaz na redução da necessidade de ida à emergência até a 16ª semana (Tabela 3).

Todos os pacientes referiram limitação para atividades diárias no início do tratamento. Na 16ª semana, 14 mantinham esta queixa, e na 32ª semana apenas 5 pacientes ainda apresentavam limitações para atividades do cotidiano, indicando que um grupo de pacientes ainda pode alcançar benefícios clínicos ao longo do tratamento.

Quanto ao uso de β_2 -agonista de curta ação, no início do tratamento todos os pacientes necessitavam

usar mais de duas vezes por semana. Na 16ª semana 23 pacientes usavam, e na 32ª semana de tratamento 19 ainda usavam mais de duas vezes por semana, o que não foi considerado significativo ($p = 0,125$).

No início do tratamento, 9 pacientes necessitavam usar CO, na 16ª semana 5 pacientes mantinham o uso, e na 32ª apenas 3. Na comparação entre o momento inicial e final, houve uma diminuição estatisticamente significativa do uso de CO, sugerindo que a terapia com o omalizumabe contribuiu para redução do número de pacientes que utilizam esta medicação ao longo das 32ª semanas (Tabela 3).

Segurança

Durante as 32 semanas de tratamento, 6 (25%) pacientes apresentaram algum tipo de evento adverso. O mais frequente foi reação no local da aplicação, caracterizada por dor, eritema e prurido, que ocorreu em 3 (12,5%) pacientes. Outros 3 pacientes apresentaram isoladamente: cefaleia, hipotensão e parestesia em dimídio esquerdo. Nenhuma das ocorrências impediu a continuidade do tratamento e não se repetiu nas aplicações subsequentes.

DISCUSSÃO

Este estudo comprovou a segurança e a eficácia do omalizumabe em controlar limitações atuais e reduzir os riscos futuros, quando prescrito como terapia adicional em pacientes com asma alérgica não controlada,

apesar do uso de corticoide inalatório em altas doses associado a β 2-agonista de longa duração. Parâmetros de reposta ao tratamento, tais como pontuação do TCA, função pulmonar, avaliação de sintomas e do uso

Tabela 3 - Estudo das variáveis qualitativas nos momentos inicial, após 16 semanas, e após 32 semanas de tratamento com omalizumabe, combinados dois a dois

Variável	Momento	Categoria	Momento		Testes		
			Não	Sim	Kappa	p-valor ^a	p-valor ^b
Asma noturna	inicial	Não Sim	16ª semana		0,087	0,296	< 0,001
			2	0			
	14	8	0,008	0,758	< 0,001		
	32ª semana						
	inicial	Não Sim	2	0			
			21	1	0,16	0,149	0,016
32ª semana							
16ª semana	Não Sim	16	0				
		7	1				
Idas à emergência	inicial	Não Sim	16ª semana		0,161	0,147	< 0,001
			5	0			
	13	6	0,023	0,6	< 0,001		
	32ª semana						
	inicial	Não Sim	5	0			
			18	1	-0,077	0,555	0,125
32ª semana							
16ª semana	Não Sim	17	1				
		6	0				
Corticoide oral	inicial	Não Sim	16ª semana		0,61	0,001	0,125
			15	0			
	4	5	0,385	0,017	0,031		
	32ª semana						
	inicial	Não Sim	15	0			
			6	3	0,704	< 0,001	0,500
32ª semana							
16ª semana	Não Sim	19	0				
		2	3				

^a p-valor do teste Kappa.

^b p-valor do teste McNemar.

de medicamentos como β 2-agonista de curta duração, uso de corticoide inalatório e sistêmico, mostraram-se úteis na avaliação dos pacientes considerados como respondedores ao tratamento, assim como em outros estudos de vida real^{5,6,8,11-15}.

A média do TCA mostrou um aumento significativo na 16ª semana de tratamento, mas alguns pacientes só alcançaram este aumento ao longo das 32 semanas, quando a maioria (83,3%) aumentou a pontuação, indicando que, conforme observado por Bousquet et al., podem ocorrer benefícios clínicos após as 16 primeiras semanas de tratamento para um grupo de pacientes considerados como respondedores tardios¹⁶. Em um estudo espanhol, também foi observado benefício clínico adicional no decorrer do tratamento, o que se traduziu por aumento significativo do TCA após a 16ª semana¹⁷.

Outro desfecho positivo observado durante o tratamento com o omalizumabe foi a melhora da função pulmonar com aumento do PFE e do VEF₁ (% do previsto). O aumento da média do VEF₁ em 17,2%, obtido na 16ª semana, foi maior que a de um estudo britânico (12,8%), e de um estudo multicêntrico no qual houve um aumento de 8,6%, no mesmo período^{11,16}. Outros autores observaram aumento significativo do VEF₁ ao longo do tratamento apenas nos pacientes abaixo de 50 anos, possivelmente pela presença de obstrução fixa de vias aéreas nos mais velhos^{17,18}. Em nossa casuística a média de idade foi 50,8 anos, e observamos melhora do VEF₁ na maioria dos pacientes com idade superior a 50 anos, indicando que mesmo neste grupo de pacientes também é possível melhorar a função pulmonar, assim como observado por Tzortzaky et al.¹⁹. Existem evidências de que os pacientes com 50 anos ou mais melhoram os desfechos clínicos tanto quanto os mais jovens, entretanto, apresentam uma taxa de abandono de tratamento maior^{18,20}.

Na avaliação do uso de corticoide inalatório, observamos uma redução da dose média ao longo das 32 semanas, sem alcançar significância estatística. Por outro lado, a redução do uso de corticoide sistêmico foi significativa e maior do que a observada por outros autores. No presente estudo, 44,4% dos pacientes suspenderam o CO e a redução da dose média utilizada foi de 61,7% na 16ª semana de tratamento. Ao final de 32 semanas, apenas 3 pacientes ainda necessitavam fazer uso de CO, mesmo assim em doses mais baixas do que aquelas do início do tratamento. No estudo PERSIST⁵, também foi observada redução significativa apenas na dose do corticoide sistêmico e, em outro estudo de vida real, Molimard et al.²¹ observaram que 30,1% dos pacientes reduziram e 20,5% pararam de usar corticoide oral ao longo do tratamento. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo do Reino Unido, onde 24,2% dos pacientes conseguiram

suspender o corticoide oral, e a redução média na dose foi de 49%²².

O impacto da terapia anti IgE na redução do número de exacerbações, visitas à emergência e hospitalizações está bem estabelecido^{13,16,22-24}. Em um estudo de 52 semanas os autores observaram que 58,7% dos pacientes diminuíram o número de visitas aos serviços de saúde em relação ao ano anterior após o início do tratamento com omalizumabe. Um estudo mexicano mostrou que 95,7% dos pacientes tiveram pelo menos uma consulta de emergência no ano anterior a terapia anti-IgE, e após 3 anos apenas 19,1% apresentaram necessidade de procurar emergência¹⁵. Em nossa casuística, houve uma redução significativa no número de pacientes que procuraram a emergência até a 16ª semana, e na 32ª semana de tratamento apenas 4,2% dos pacientes necessitou desse tipo de atendimento.

Com a evolução favorável de todos os parâmetros utilizados para avaliar o controle da asma, era esperado melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados, conforme observado por outros autores^{23,25,26}. Entretanto, não tivemos a possibilidade de comparar o questionário de qualidade de vida (AQLQ) antes e após o início da terapia, pois nem todos os pacientes haviam respondido ao mesmo no início do tratamento, o que impossibilitou a utilização deste desfecho.

A observação de que a maioria dos pacientes tinham sobrepeso ou eram obesos, 50% hipertensos e 20% diabéticos reforça a necessidade de intervenção terapêutica precoce na tentativa de evitar os efeitos adversos da corticoterapia sistêmica prolongada. Fatores ambientais como a própria obesidade e a corticoterapia podem ocasionar resistência a insulina com conseqüente hiperinsulinemia e ativação simpática, predispondo ao diabetes e hipertensão arterial, condições clínicas que podem ser melhor controladas ou até mesmo prevenidas com a identificação de potenciais candidatos e instituição da terapia anti-IgE.

Na avaliação da segurança, o tratamento com omalizumabe foi bem tolerado e nenhum evento adverso sério foi registrado. Os eventos adversos descritos com mais frequência são cefaleia, reação no local da aplicação e infecções de vias aéreas superiores²⁷⁻²⁹. No grupo estudado, o evento mais comum foi reação no local da aplicação, o que não impediu a continuidade do tratamento e não se repetiu nas aplicações posteriores. Existe relato de que o número de eventos adversos diminuem significativamente ao longo do tratamento com omalizumabe¹⁷.

A terapia anti-IgE com omalizumabe mostrou-se importante adjuvante no tratamento deste grupo de pacientes com asma alérgica de difícil controle, pois proporcionou melhora significativa em parâmetros clínicos

e funcionais utilizados para avaliação do controle da doença, possibilitando o controle das limitações atuais e, possivelmente, a redução dos riscos futuros.

REFERÊNCIAS

- Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):218-30.
- Global Initiative for Asthma [home page na internet]. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Update 2012. Disponível em: <http://ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>. [Acesso em 2014 Mar 10].
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma – 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl 1):S1-46.
- Consenso Latinoamericano sobre el Asma de Dificil Control. Actualización 2008. *Drugs of Today*. 2008;44(Suppl 3):1-43.
- Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Can de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103:1633-42.
- Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations?: results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest*. 2013;143:398-405.
- Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:525-36.
- Thomson N, Niven R, Heaney L, Greening A. Development of an algorithm for the assessment of response to treatment with omalizumab. *Thorax*. 2007;62:(A99, P94).
- Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med*. 2009;103(8):1098-113.
- WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/. [Acesso em 2014 Mar 10].
- Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. *J Asthma*. 2013;50(5):529-36.
- Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med*. 2009;103(11):1725-31.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, 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(3):302-8.
- Braunstaal GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXPeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107(8):1141-51.
- López Tiro JJ, Contreras EA, Del Pozo ME, Gómez Vera J, Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Apr 26. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24780091.
- Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-8.
- Vennera MC, Llano LP, Bardagí S, Ausin P, Sanjuas C, González H, et al. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry-Some New Approaches. *J Asthma*. 2012;49(4):416-22.
- Korn S, Schumann C, Ktopf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(4):313-9.
- Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: The South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25:77-82.
- Verma P, Randhawa I, Klautesmayer WB. Clinical efficacy of omalizumab in an elderly veteran population with severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32:346-50.
- Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010;104:1381-5.
- Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008;102:1371-8.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet 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.
- Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, Pollack CV, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med*. 2002;113:371-8.
- Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med*. 2006;100:1907-17.
- Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM; QUALITX Study Investigators. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49:288-93.
- Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:188-97.
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59:709-17.
- Molinard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair®) in the first patients treated in real-life practice in France. *Resp Med*. 2008;102:71-6.