



## Adultos com asma tratados com terapia adicional com omalizumabe relatam menor limitação nas atividades da vida diária

Joice Mara de Oliveira<sup>1,2</sup>, Alcindo Cerci Neto<sup>3</sup>, Fatima Mitsie Chibana Soares<sup>3</sup>, Fabio Pitta<sup>2</sup>, Karina Couto Furlanetto<sup>1,2</sup>

### AO EDITOR,

Pacientes com asma grave apresentam piores sintomas de ansiedade e depressão, capacidade funcional, níveis de atividade física e qualidade de vida quando comparados a pessoas sem a doença.<sup>(1)</sup> Além disso, essa população frequentemente relata limitações na realização das atividades de vida diária (AVD), tais como fazer tarefas domésticas, subir escadas, sair ao ar livre ou realizar atividades profissionais.<sup>(2)</sup> Estudos mostram efeitos positivos da terapia adicional com omalizumabe em pacientes com asma grave, incluindo melhorias no controle da asma, qualidade de vida e atividade física, ao mesmo tempo que reduz o número de exacerbações e hospitalizações.<sup>(3)</sup> No entanto, o impacto da terapia adicional com omalizumabe nas AVD de pacientes com asma grave ainda não foi estudado. Nossa hipótese era que adultos com asma grave estável tratados com terapia adicional com omalizumabe relatariam uma menor limitação nas AVD devido à dispneia. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi comparar as limitações nas AVD em indivíduos com asma grave com e sem terapia adicional com omalizumabe.

Este estudo transversal da vida real incluiu uma amostra de conveniência de pacientes com diagnóstico de asma grave, de acordo com a Estratégia Global para Manejo e Prevenção da Asma (GINA 2019),<sup>(4)</sup> com 18 anos ou mais de idade, em tratamento médico por pelo menos 6 meses, estabilidade clínica por pelo menos 30 dias (ou seja, sem exacerbações dos sintomas, necessidade de um curso de corticoide oral ou aumento da medicação para asma) e ausência de doenças cardiovasculares e/ou musculoesqueléticas limitantes. Os indivíduos foram excluídos se tivessem diagnóstico de outra(s) doença(s) pulmonar(es) além da asma. O recrutamento ocorreu por meio do convite de pacientes acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário de Londrina (Brasil) para participar de um estudo secundário com o objetivo de avaliar a capacidade funcional em pacientes com asma.<sup>(5)</sup> A coleta de dados foi realizada entre abril de 2018 e junho de 2019. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Pitágoras-Unopar (protocolo nº 3.060.314), e todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pacientes foram avaliados quanto aos dados sociodemográficos, número de comorbidades, sintomas de ansiedade e depressão,<sup>(6)</sup> exacerbações no último ano e uso e dosagem de medicamentos para asma.

Dados antropométricos, biomarcadores (eosinófilos e Imunoglobulina E total), o Questionário de Controle da Asma de 7 itens (ACQ - asma não controlada se >1,50 pontos)<sup>(7)</sup> e função pulmonar (Spirometer MicroLab 3500, Care Fusion®, Irlanda)<sup>(8)</sup> também foram avaliados. A limitação para realizar AVD foi analisada por meio da escala *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL),<sup>(9)</sup> que possui quatro domínios (cuidados pessoais, doméstico, atividade física e lazer) distribuídos em 15 itens de AVD, cada um pontuado de 0 a 5. A pontuação total pode variar de 0 a 75 pontos (soma da pontuação de cada item), e quanto maior a pontuação, pior a limitação por dispneia nas AVD.

Na análise estatística, a distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste T de Student e os testes de Mann-Whitney e Qui-quadrado foram utilizados para comparar os dois grupos, de acordo com a distribuição dos dados. A análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para ajustar o escore LCADL para sexo devido a diferenças culturais em relação às AVD entre homens e mulheres.<sup>(10)</sup> O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para verificar a correlação entre a questão referente a limitações de atividade do ACQ e os escores da LCADL. O software estatístico utilizado foi o SPSS 22,0 (SPSS Inc., EUA).

Quarenta e um pacientes preencheram os critérios de inclusão; entretanto, quatro foram excluídos por apresentarem outras doenças pulmonares além da asma, restando 37 pacientes na análise. A maioria dos participantes era de meia-idade e tinha excesso de peso, e 21 (57%) apresentavam asma não controlada.<sup>(7)</sup> Quatorze pacientes (38%) estavam em uso de terapia adicional com omalizumabe por 30 (9-60) meses. A maioria dos pacientes do grupo de terapia convencional parecia elegível para o omalizumabe, pois apresentavam sintomas de asma inadequadamente controlados por corticoides inalatórios (CI) e níveis de imunoglobulina E total entre 30 e 1.500 UI/mL (Tabela 1).

Ambos os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, idade, índice de massa corporal, ansiedade e depressão, biomarcadores, controle da asma, exacerbações e função pulmonar ( $p \geq 0,08$  para todos). Também não houve diferenças entre grupos no número de pacientes empregados ou que moravam sozinhos ( $p = 0,790$  e  $0,135$ , respectivamente). Os pacientes do grupo de terapia adicional com omalizumabe usaram doses menores de CI ( $p = 0,021$ ) e tinham, em média, 2 comorbidades

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Pitágoras-Unopar, Londrina (PR), Brasil.

2. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Respiratória, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), Brasil.

3. Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR), Brasil.

**Tabela 1.** Características de indivíduos com asma severa recebendo terapia convencional e terapia adicional de omalizumabe.

	Terapia convencional (n = 23)	Terapia adicional de omalizumabe (n = 14)	Valor p
Sexo, feminino	17 (74%)	7 (50%)	0,171
Idade, anos	50 ± 15	51 ± 13	0,724
Índice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	29 ± 6	28 ± 5	0,554
Comorbidades, n	3 ± 2	5 ± 3	0,062
Sintomas de ansiedade, pontos <sup>a</sup>	9 [7-12]	6 [3-9]	0,077
Sintomas de depressão, pontos <sup>a</sup>	7 [3-9]	7 [1-7]	0,252
Dosagem de corticoides inalatórios, mcg-d <sup>b</sup>	490 [490-643]	429 [125-490]	0,021
LABA dose, mcg-d	24 [12-24]	24 [20-24]	0,216
Eosinófilos, células/mcL	315 [189-417]	306 [134-524]	0,885
Imunoglobulina E total, UI/mL	339 [72-610]	174 [126-271]	0,478
Questionário de Controle da Asma (ACQ), pontos	1,66 ± 0,73	1,57 ± 0,98	0,750
Exacerbação no ano anterior, n de pacientes	15 (65%)	9 (64%)	0,954
Número de exacerbações no ano anterior, n	3 [1-5]	3 [2-8]	0,379
VEF <sub>1</sub> , L	2,08 ± 0,63	2,05 ± 0,69	0,902
VEF <sub>1</sub> , % predito	73 ± 15	66 ± 17	0,170
CVF, L	2,95 ± 0,83	3,13 ± 0,98	0,561
CVF, % predita	85 ± 13	82 ± 17	0,553
VEF <sub>1</sub> /CVF, %	70 ± 10	66 ± 11	0,221
FEP, L/min	5,15 ± 1,74	5,19 ± 0,06	0,955
LCADL cuidados pessoais, pontos	5,32 ± 1,58	5,08 ± 1,44	0,613
LCADL doméstico, pontos	9,64 ± 3,85	7,00 ± 2,98	0,048
LCADL atividade física, pontos	3,96 ± 1,33	3,08 ± 1,24	0,071
LCADL lazer, pontos	3,73 ± 1,03	3,42 ± 0,90	0,340
LCADL total, pontos	23 ± 6	18 ± 5	0,026

ACQ: Questionário de Controle da Asma; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; LABA: beta-agonista de ação prolongada; LCADL: escala *London Chest Activity of Daily Living*; FEP: fluxo expiratório de pico. <sup>a</sup> Pontos obtidos na escala *Hospital Anxiety and Depression Scale*.<sup>(6)</sup> <sup>b</sup> As doses de corticoides inalatórios foram equivalentes para beclometasona (ou seja, dipropionato de beclometasona [HFA] >400 mcg classificado como dose elevada<sup>(11)</sup>). Dados expressos como frequência absoluta e relativa, média ± desvio padrão (DP) ou mediana [intervalo interquartil 25-75%].

a mais do que os do grupo de terapia convencional. Apenas um paciente (grupo omalizumabe) estava em uso de um antagonista muscarínico de ação prolongada e corticoide oral como medicação de controle. As características e comparações de ambos os grupos estão apresentadas na Tabela 1.

O domínio doméstico e o LCADL total foram menores no grupo de terapia adicional com omalizumabe, enquanto os demais domínios não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 1). No entanto, após o ajuste para sexo (ANCOVA), que pode ser considerado um fator de confusão, o domínio de atividade física também foi significativamente menor em pacientes recebendo terapia adicional com omalizumabe (média [IC 95%] 4,02 [3,45-4,60] vs. 2,96 [2,16-3,76]; p = 0,041). Os demais domínios não foram significativamente diferentes na ANCOVA (p ≥ 0,134). A questão referente a limitações de atividade do ACQ correlacionou-se com os domínios de cuidados pessoais e lazer da LCADL e com o LCADL total (r = 0,37, 0,48 e 0,40, respectivamente; p < 0,030 para todos).

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a comparar a limitação devido a dispneia nas AVD em

pacientes com asma grave submetidos à terapia farmacológica convencional *versus* pacientes recebendo terapia adicional com omalizumabe. Os resultados mostraram que os adultos com asma grave que receberam a terapia com omalizumabe apresentaram menor limitação nas AVD refletidas nos domínios doméstico e atividade física da LCADL, bem como no escore total, apesar de apresentarem um número maior de comorbidades do que o grupo de terapia convencional (significância estatística limítrofe [p = 0,06] porém clinicamente relevante).<sup>(12)</sup>

O omalizumabe reduz a liberação de mediadores inflamatórios que desencadeiam a cascata inflamatória na asma alérgica e demonstrou permitir uma redução na dosagem de CI.<sup>(3)</sup> Isso pode ter ocorrido neste estudo, uma vez que os pacientes do grupo omalizumabe estavam usando doses de CI mais baixas do que os pacientes do grupo de terapia convencional; no entanto, não podemos estabelecer causa e efeito devido ao delineamento do estudo. O omalizumabe foi a primeira terapia biológica aprovada para o tratamento da asma e, no final de 2019, foi incluído no sistema público de saúde do Brasil. Então, na 97ª reunião da CONITEC, que ocorreu em maio de 2021, foi decidido

que outra terapia biológica fosse incorporada para uso no país, o mepolizumabe. Portanto, são necessários mais estudos investigando os efeitos de diferentes terapias biológicas nas AVD, especialmente estudos intervencionistas em condições controladas, como ensaios controlados randomizados.

As limitações deste estudo incluem o pequeno número de indivíduos inscritos em ambos os grupos e o desenho transversal, o que não permite inferir causa e efeito. No entanto, a aplicação da escala LCADL foi cega em relação ao tratamento dos participantes, e tanto os pacientes quanto os pneumologistas estavam cegos quanto aos objetivos do estudo. Além disso, não incluímos pacientes que tiveram exacerbações ou aumentos na medicação para asma nos últimos 30 dias e excluímos pacientes que apresentavam outras doenças pulmonares além da asma, o que poderia confundir os resultados. Ademais, nossos resultados corroboram estudos anteriores que encontraram

efeitos positivos com essa terapia adicional em vários aspectos da saúde desses pacientes, além de refletirem a terapia na vida real.

Em conclusão, adultos com asma grave em terapia adicional com omalizumabe relataram uma menor limitação nas atividades de vida diária do que aqueles que não faziam uso do medicamento, apesar de apresentarem mais comorbidades. Um estudo controlado randomizado poderia confirmar os resultados deste estudo da vida real.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

JMO: pesquisa bibliográfica, delineamento do estudo, coleta e análise de dados, preparo e revisão do manuscrito. ACN, FMCS e FP: delineamento do estudo, revisão do manuscrito. KCF: pesquisa bibliográfica, delineamento do estudo, análise de dados, preparo e revisão do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Neale J, Orme MW, Majd S, Chantrell S, Singh SJ, Bradding P, et al. A comparison of daily physical activity profiles between adults with severe asthma and healthy controls. *Eur Respir J*. 2020;56(1):1902219. <https://doi.org/10.1183/13993003.02219-2019>.
2. Mancuso CA, Sayles W, Robbins L, Phillips EG, Ravenell K, Duffy C, et al. Barriers and facilitators to healthy physical activity in asthma patients. *J Asthma*. 2006;43(2):137-43. <https://doi.org/10.1080/02770900500498584>.
3. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Exp Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):553-569. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.
4. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention, 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
5. Oliveira JM de, Spositon T, Cerci Neto A, Soares FMC, Pitta F, Furlanetto KC. Functional tests for adults with asthma: validity, reliability, minimal detectable change, and feasibility. *J Asthma*. 2020;6:1-9. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1838540>.
6. Botega NJ, Zomignani MR, Garcia C, Pereira WA. Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale. *Rev Saúde Pública*. 1995;29(5):355-63. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>.
7. Cardoso MN, Chong-neto HJ, Rabelo LM, Riedi CA, Rosário NA. Utility of Asthma Control Questionnaire 7 in the assessment of asthma control. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):171-4. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000200011>.
8. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
9. Pitta F, Probst VS, Kovelis D, Segretti NO, Leoni AMT, Garrod R, et al. Validation of the Portuguese version of the London Chest Activity of Daily Living scale (LCADL) in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(1):27-47. PMID: 18265916.
10. Hu S, Mu Z. Extended gender inequality? Intergenerational coresidence and division of household labor. *Soc Sci Res*. 2021;93:102497. <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2020.102497>.
11. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Caçado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. 2020 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of asthma. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20190307. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.
12. Freitas PD, Xavier RF, McDonald VM, Gibson PG, Cordova-Rivera L, Furlanetto KC, et al. Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. *Eur Respir J*. 2020;2000240. DOI: 10.1183/13993003.00240-2020.