

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Ariovaldo Leal Fagundes

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ASMA GRAVE DO  
AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE SANTA MARIA EM USO DE OMALIZUMABE**

Santa Maria, RS  
2022

Ariovaldo Leal Fagundes

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ASMA GRAVE DO  
AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE SANTA MARIA EM USO DE OMALIZUMABE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, área de concentração: promoção e tecnologia à saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Roseane Marchiori

Santa Maria, RS  
2022

Fagundes, Ariovaldo Leal

Avaliação dos pacientes com asma grave do ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria em uso de Omalizumabe / Ariovaldo Leal Fagundes.- 2022. 38 p.; 30 cm

Orientador: Roseane Cardoso Marchiori

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2022

1. Asma grave 2. Omalizumabe I. Marchiori, Roseane Cardoso II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

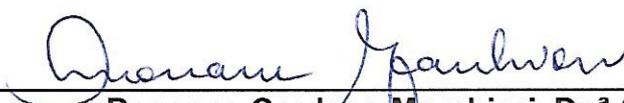
Declaro, ARIIVALDO LEAL FAGUNDES, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Ariovaldo Leal Fagundes

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ASMA GRAVE DO  
AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
DE SANTA MARIA EM USO DE OMALIZUMABE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, área de concentração: promoção e tecnologia à saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovada em: 08 de julho de 2022:



Roseane Cardoso Marchiori, Dr.<sup>a</sup> (UFSM)  
(Presidente/Orientador)



Angela Regina Maciel Weinmann, Dr.<sup>a</sup> (UFN)



Lérís Salete Bonfanti Haeffner, Dr.<sup>a</sup> (UFN)



Francisco Maximiliano Pancich Galarreta, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS  
2022

## RESUMO

### AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM ASMA GRAVE DO AMBULATÓRIO DE PNEUMOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA EM USO DE OMALIZUMABE

AUTOR: Ariovaldo Leal Fagundes  
ORIENTADOR: Roseane Marchiori

Asma grave é uma síndrome complexa e um importante problema de saúde global que necessita de uma abordagem terapêutica integrada. Tendo isso em vista, o objetivo do presente estudo foi avaliar clínica e funcionalmente os pacientes adultos com asma alérgica grave não controlada, atendidos no serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), em uso de omalizumabe. Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e descritivo, com dados obtidos por meio da análise dos prontuários médicos. A amostra foi obtida do banco de dados do serviço de pneumologia do HUSM/UFSM. Foram incluídos no estudo os pacientes que utilizavam omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, indicado em pacientes com asma alérgica grave não controlada, após revisão sistematizada da aderência ao tratamento, da técnica inalatória correta das medicações, do controle ambiental e do tratamento das comorbidades. Foram avaliados os dados clínicos, funcionais e laboratoriais de 13 pacientes por 16, 32 e 54 semanas após o início da medicação. Tais dados foram correlacionados com os desfechos de controle da asma, medido pelo *Asthma Control Test* (ACT) e pela função pulmonar, analisando-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), medido pela espirometria e pelo número de exacerbações. A idade foi, em média, 50,6 anos (com variação de 31 a 64 anos), 12 indivíduos eram do sexo feminino, 1 do sexo masculino, nenhum era fumante ativo e sete eram obesos. Em oito dos indivíduos, os sintomas haviam iniciado. O ACT foi, em média, 9,4 pontos na avaliação basal ou inicial, aumentando para 17 pontos após 54 semanas, e o VEF<sub>1</sub> foi, em média, 1,50 litros na avaliação inicial ou basal e 1,90 litros após 54 semanas. Ambos os dados apresentaram variação significativa, tanto do ponto de vista estatístico ( $p = 0,04$  para o ACT e  $p = 0,02$  para o VEF<sub>1</sub>), quanto do ponto de vista clínico (aumento de mais de três pontos no ACT e mais de 100 ml no VEF<sub>1</sub>). Não foi possível avaliar o número de exacerbações. O estudo está de acordo com os achados prévios na literatura sobre os resultados do uso de omalizumabe nos pacientes com asma alérgica grave não controlada.

**Palavras-chave:** Asma alérgica grave. Omalizumabe. Imunoglobulina E. Exacerbação.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA USING OMALIZUMAB IN THE PNEUMOLOGY SERVICE OF THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTA MARIA

AUTHOR: Ariovaldo Leal Fagundes  
ADVISER: Roseane Marchiori

Severe asthma is a complex syndrome and an important global health problem that requires an integrated therapeutic approach. With this in mind, the aim of the present study was to clinically and functionally evaluate adult patients with severe uncontrolled allergic asthma, treated at the pulmonology service of the University Hospital of Santa Maria (HUSM), of the Federal University of Santa Maria (UFSM), by using omalizumab. This is a retrospective, cross-sectional and descriptive study, with data obtained through the analysis of medical records. The sample was obtained from the HUSM/UFSM pulmonology service database. Patients using omalizumab, a humanized anti-IgE monoclonal antibody, indicated in patients with severe uncontrolled allergic asthma, were included in the study, after a systematic review of treatment adherence, correct medication inhalation technique, environmental control and treatment of comorbidities. Clinical, functional, and laboratory data from 13 patients were evaluated at 16, 32, and 54 weeks after starting medication. Such data were correlated with asthma control outcomes, measured by the Asthma Control Test (ACT) and by pulmonary function, analyzing forced expiratory volume in one second (FEV1), measured by spirometry and the number of exacerbations. The average age was 50.6 years (ranging from 31 to 64 years), 12 individuals were female, 1 male, there were no active smokers, and seven were obese. In eight of the subjects, symptoms had already started. ACT averaged 9.4 points at the initial or baseline assessment, increasing to 17 points after 54 weeks, and FEV1 averaged 1.50 liters at initial or baseline assessment and 1.90 liters after 54 weeks. In both cases data showed a significant variation, both from a statistical point of view ( $p = 0.04$  for ACT and  $p = 0.02$  for FEV1) and from a clinical point of view (increase of more than three points in ACT and more than 100 ml on FEV1). It was not possible to assess the number of exacerbations. The study is in agreement with previous findings in the literature regarding the results of the use of omalizumab in patients with severe uncontrolled allergic asthma.

**Keywords:** Severe allergic asthma. Omalizumab. Immunoglobulin E. Exacerbation.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Mecanismo fisiopatológico da asma.....	17
FIGURA 2 – Mecanismo de ação do omalizumabe .....	18
FIGURA 3 – Teste de Controle da Asma.....	20
FIGURA 4 – Evolução do ACT durante o período do seguimento.....	28

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Caracterização dos pacientes do estudo .....	24
TABELA 2 – Avaliação descritiva dos pacientes nos diversos tempos do estudo. ...	25
TABELA 3 – Comparação VEF <sub>1</sub> , ACT, IgE entre período basal e 16 semanas .....	26
TABELA 4 – Comparação VEF <sub>1</sub> , ACT, IgE entre período basal e 32 semanas .....	27
TABELA 5 – Comparação VEF <sub>1</sub> , ACT, IgE entre período basal e 54 semanas .....	27

## LISTA DE SIGLAS

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ADC	Asma de difícil controle
AVD	Atividades de vida diária
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
BD	Broncodilatador
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Corticoide inalatório
CO	Corticoide oral
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EosEI	Eosinófilos no escarro induzido
EoS	Eosinófilos no sangue periférico
FCeRI	Receptor da IgE de alta afinidade
FCeRII (CD23)	Receptor da IgE de baixa afinidade
FeNO	Fração exalada do óxido nítrico
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IL	Interleucina
IgE	Imunoglobulina E
LABA	Beta-agonista de longa duração
LTh	Linfócito T auxiliar/ <i>helper</i>
NAEPP	<i>National Asthma Education and Prevention Program</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UTI	Unidade de terapia intensiva
UI/mL	Unidades por mililitro
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
3	OBJETIVOS .....	22
3.1	Objetivo geral.....	22
3.2	Objetivos específicos .....	22
4	MÉTODO .....	23
4.1	Análise estatística.....	23
5	RESULTADOS .....	24
6	DISCUSSÃO .....	29
7	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

Asma grave é uma síndrome complexa e um importante problema de saúde global que necessita de uma abordagem terapêutica integrada. A asma brônquica é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Esta patologia é definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, que são variáveis em intensidade, bem como pela limitação do fluxo aéreo. A apresentação clínica da asma é variável com respeito à severidade, aos mecanismos patológicos, ao efeito na qualidade de vida e à resposta ao tratamento (REDDEL *et al.*, 2019).

Em 2014, foi publicada uma nova definição de asma grave pelas Sociedades Americana e Europeia de Pneumologia. O termo passou a ser usado para se referir à asma em pacientes que necessitam de altas doses de corticoides inalatórios (CI), associadas a uma segunda medicação controladora e/ou ao uso de corticoides sistêmicos para os sintomas permanecerem bem controlados, ou à asma em pacientes cujos sintomas permanecem descontrolados, mesmo com essa terapia. Esse conceito exclui os pacientes nos quais o controle é obtido com a otimização da técnica inalatória, da aderência e do tratamento das comorbidades (CHUNG *et al.*, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 300 milhões de pessoas no mundo apresentam asma. No Brasil, a prevalência do diagnóstico clínico de asma é de, aproximadamente, 20%, e a frequência da doença ativa é de 10%. Estima-se que de 3 a 10% dos pacientes com asma apresentem asma grave (BATAN *et al.*, 2015).

Tendo em vista esse contexto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar os dados clínicos e funcionais do grupo dos pacientes adultos com asma grave do serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), que recebem terapia com omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra imunoglobulina E (IgE). A indicação da medicação segue os consensos nacionais e internacionais e exige que o paciente apresente asma grave não controlada, a despeito de terapia inalatória máxima ou uso de corticoide oral (CO) frequente, além da

comprovação de asma alérgica, por meio de dosagem de IgE e/ou teste cutâneos.

Foram avaliadas a evolução clínica, o número de exacerbações e a função pulmonar, seguindo o protocolo de acompanhamento clínico já realizado no serviço de pneumologia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Asma brônquica é a doença respiratória inflamatória crônica mais frequente do mundo, com uma prevalência de 5 a 10%, acometendo cerca de 300 milhões de pessoas. Dos pacientes asmáticos, de 5 a 10% irão apresentar asma grave ao longo de suas vidas (LOUIS *et al.*, 2022).

O conceito atual de asma grave, em pacientes acima de seis anos, compreende uma asma que necessita de tratamento com medicações da etapa 4 e 5 da Iniciativa Global para a Asma, *Global Initiative for Asthma* (GINA): alta dose de corticoide inalatório (CI) (budesonida  $\geq 1.600 \mu\text{g}$  ou equivalente) e broncodilatador beta-agonista de longa duração (LABA) ou antagonista dos leucotrienos ou teofilina no ano anterior ou uso de corticoide oral (CO) em 50% ou mais dos dias do ano anterior, para manter a doença controlada, ou aqueles que permanecem com sua asma descontrolada, a despeito desse tratamento.

Asma não controlada é definida por, pelo menos, um dos seguintes critérios:

1. controle inadequado/pobre dos sintomas: *Asthma Control Questionnaire*/Questionário de Controle da Asma (ACQ)  $\geq 1,5$ , *Asthma Control Test*/Teste de Controle da Asma (ACT)  $< 20$  ou não controlada, pelos critérios do GINA e do *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP);
2. exacerbações frequentes: dois ou mais cursos de CO ( $\geq 3$  dias) no último ano;
3. exacerbações graves: pelo menos uma hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou ventilação mecânica no último ano;
4. limitação ao fluxo aéreo: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>)  $< 80\%$  do previsto.

Inclui também a asma controlada que piora com a diminuição de altas doses de CI, CO ou imunobiológicos (CHUNG *et al.*, 2014).

Asma grave é um subtipo da asma de difícil controle (ADC). Pacientes com ADC, a despeito de se encontrarem nas etapas 4 e 5 do GINA, permanecem com a doença não controlada ou necessitam desse tratamento devido à presença de um ou mais fatores potencialmente controláveis ou modificáveis.

Os pacientes com asma grave têm maior morbidade e mortalidade e representam a maior parte da utilização dos recursos de saúde (G. G. Brusselle & Koppelman, 2022). Cada hospitalização por asma no Brasil implica, em média, um custo de US\$ 8,655 no sistema privado de saúde (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

A avaliação de pacientes com ADC e asma grave é um processo de várias etapas:

1. confirmar o diagnóstico de asma;
2. garantir que o paciente tenha recebido doses adequadas de CI e LABA;
3. identificar e tratar as comorbidades relevantes;
4. procurar fatores ambientais que possam dificultar o controle da doença (CHUNG; ISRAEL; GIBSON, 2019).

Inicialmente, devemos avaliar cuidadosamente a história clínica do paciente. Dispneia ou sibilos que iniciam no final do exercício são quase patognomônicos de asma brônquica. Outros padrões sugestivos são sintomas respiratórios desencadeados por infecções virais, exposições a alérgenos ou sintomas que acordam o paciente durante a noite. Padrões menos sugestivos são tosse isolada, produção de secreção respiratória abundante, dispneia associada a tonturas ou parestesias e dor torácica ou dispneia ao exercício acompanhada de estridor.

Exames de função pulmonar prévios podem mostrar reversibilidade da função pulmonar, se estiverem disponíveis. Espirometria pré e pós-inalação de broncodilatador (BD) deve ser realizada para a demonstração dessa reversibilidade. Conforme os valores obtidos, o exame pode ser repetido após educação adequada do paciente ou após redução cuidadosa das doses de medicação, a fim de avaliar reversibilidade pós-BD ou diminuição pós-teste de broncoprovocação.

O próximo passo é confirmar que o tratamento está otimizado. O paciente deve receber pelo menos três meses de dose alta de CI e uma medicação associada, geralmente um LABA. Outras medicações adicionais ao CI são os antagonistas dos leucotrienos, administrados principalmente em pacientes com sintomas exacerbados pela aspirina, e os anticolinérgicos.

Alem da prescrição da medicação e da dose adequada, é fundamental revisar a técnica inalatória e a aderência do paciente à medicação. Em pacientes com ADC, a adesão encontra-se em torno de 50%, mesmo em centros especializados (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

A exposição ambiental, tanto domiciliar quanto ocupacional, deve ser investigada em todos os pacientes, principalmente naqueles com ADC, uma vez que pode dificultar o controle da doença. É importante também reforçar a cessação do tabagismo passivo e/ou ativo, que está associado a piores desfechos no paciente asmático (COMHAIR *et al.*, 2011).

Após essas etapas na avaliação do paciente com ADC, prosseguimos com a pesquisa de comorbidades. A prevalência de comorbidades na asma grave é elevada, de 51% a 95% (ROGLIANI; SFORZA; CALZETTA, 2020).

Em um estudo brasileiro, as comorbidades mais frequentes foram rinite, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e hipertensão arterial sistêmica. Nesse estudo, todos os pacientes relataram pelo menos uma comorbidade, e cerca de 70% referiram, pelo menos, três (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

Essas comorbidades compreendem principalmente: rinite alérgica e rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal; apneia obstrutiva do sono; discinesia das cordas vocais; disfunções respiratórias, como a síndrome de hiperventilação e hiperventilação idiopática; ansiedade e depressão; DRGE e obesidade.

A maioria dessas patologias são tratáveis, e o manejo correto das comorbidades pode levar ao melhor controle da doença e da qualidade de vida (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

Em resumo, somente após a avaliação sistematizada do paciente com ADC, com tratamento adequado por três a seis meses, sem melhora clínica e sem controle adequado, é que podemos classificá-lo como portador de asma grave.

Asma grave é uma condição complexa e heterogênea, com variados processos fisiopatológicos conhecidos e diferentes endotipos e fenótipos. O termo “endotipo” está relacionado a uma via fisiopatológica específica que determina um fenótipo (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021). Já o termo “fenótipo”

refere-se às características que são observadas em um indivíduo, resultantes da interação de suas características genéticas ou genótipo com o meio ambiente.

Para determinar os endotipos e fenótipos, utilizamos os biomarcadores. Os biomarcadores mais utilizados são os eosinófilos no escarro induzido (EosEI), os eosinófilos no sangue periférico (EosS), a fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e a imunoglobulina E (IgE).

Utilizando-se esses biomarcadores, podemos caracterizar o endotipo T2 alto ou baixo e o fenótipo eosinofílico ou não eosinofílico. Dentro dessa classificação, temos os pacientes com asma grave eosinofílica alérgica com inflamação T2 alta, que são os elegíveis para avaliação do uso de omalizumabe e que compreendem a população do presente estudo.

Os pacientes com asma alérgica são atópicos, com resposta ao BD e obstrução variável ao fluxo aéreo, inflamação eosinofílica e boa resposta ao CI. Na forma grave, apresentam exacerbações frequentes, com resposta variável ao CI em dose alta e ao CO. O fenótipo alérgico deve ser confirmado pela documentação objetiva da atopia, por meio do teste cutâneo por puntura e/ou dosagem da IgE específica no sangue periférico (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

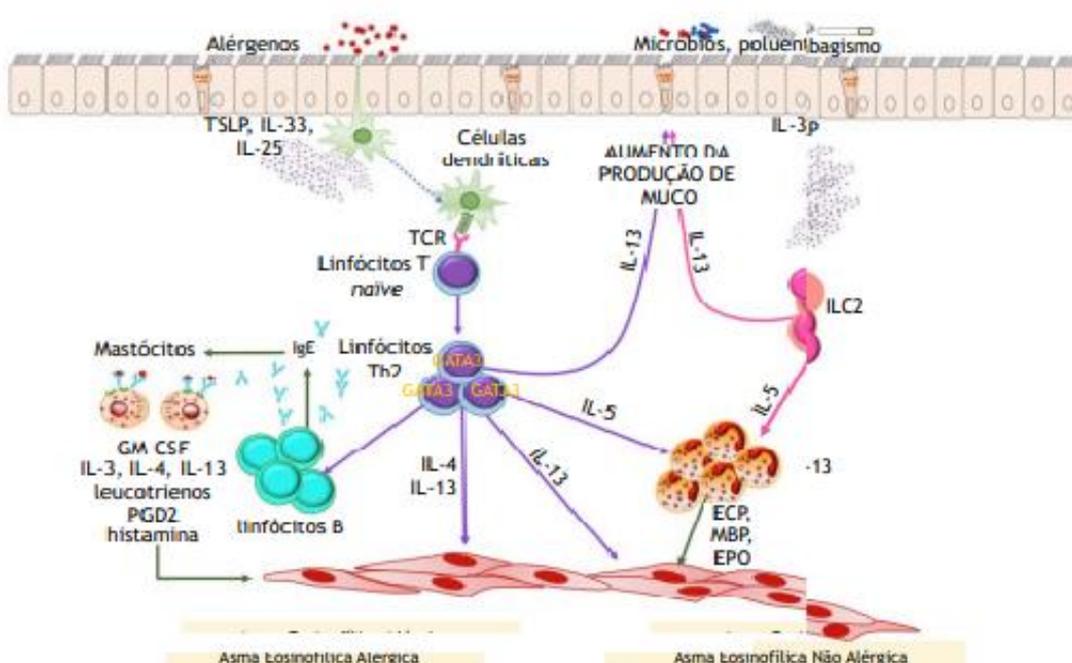
Na asma alérgica, o sistema imune reconhece uma proteína estranha como uma ameaça potencial e desencadeia um processo inflamatório. Os alérgenos das vias aéreas são apresentados aos linfócitos T inativos pelas células dendríticas ou células apresentadoras de antígenos, e isso leva à ativação das células Th. As células Th2 ativadas estimulam os linfócitos B a produzir IgE e citocinas pró-inflamatórias, como as seguintes interleucinas (IL): IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 é fundamental na produção da IgE por meio da maturação dos linfócitos B. A IL-5 é responsável pela ativação, maturação e sobrevivência dos eosinófilos, que secretam várias citocinas inflamatórias. A IL-13 induz a produção de muco através da hiperplasia das células caliciformes, bem como atua na produção da IgE e no remodelamento e na fibrose da musculatura lisa das vias aéreas (HUMBERT *et al.*, 2014).

A IgE, após ser produzida pelos linfócitos B, liga-se ao receptor da IgE de alta afinidade (FCεRI) nos mastócitos e basófilos, promovendo a liberação de prostaglandinas, leucotrienos, histamina, glicosidases, proteases,

proteoglicanos e citocinas, desencadeando assim a resposta alérgica imediata. Também ocorre a ligação da IgE com receptores FcεRI presentes nas células dendríticas, que promovem a resposta alérgica tardia. O receptor da IgE de baixa afinidade, o FcεRII (CD23), também participa do processo.

A figura 1 resume o mecanismo fisiopatológico da asma de fenótipo T2 alto.

Figura 1 – Mecanismo fisiopatológico da asma



Mecanismos inflamatórios da asma de fenótipo T2 alto. A figura representa esquematicamente as principais células e citocinas envolvidas na resposta inflamatória adaptativa e inata do fenótipo T2 alto na asma grave. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, a inalação de alérgenos (imunidade adaptativa) ou de fumaças, bactérias e vírus (imunidade inata) inicia e perpetua a cascata inflamatória T2 alto. TSLP: thymic stromal lymphopoietin (TSLP, linfopoietina do estroma tímico); TCR: T-cell receptor (receptor de células T); MHC2: major histocompatibility complex class 2 (complexo principal de histocompatibilidade classe 2); GATA3: fator de transcrição codificado pelo gene GATA3; ILC2: group 2 innate lymphoid cells (células linfoides inatas do grupo 2); PGD2: prostaglandina D2; ECP: eosinophil cationic protein (proteína eosinofílica catiônica); MBP: major basic protein (proteína básica principal); e EPO: eosinophil peroxidase (peroxidase eosinofílica). Fonte: (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021, p. 8).

Omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, formado por IgG humana e anticorpo anti-IgE murino, que se liga especificamente à IgE livre, formando compostos omalizumabe-IgE estáveis que impedem a IgE de se ligar aos receptores de alta e baixa afinidade, além de promover a regulação

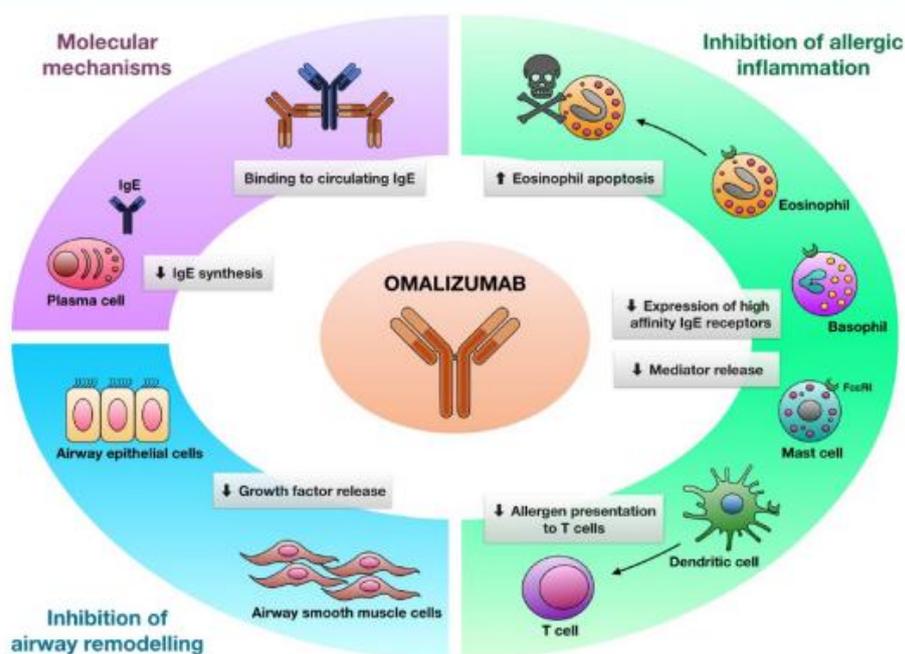
negativa dos receptores FcεRI, diminuindo sua quantidade (Marc Humbert et al., 2014).

Omalizumabe foi a primeira medicação imunobiológica utilizada no tratamento da asma brônquica. É usado no Brasil desde 2005 e foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 2019.

A figura 2 resume o mecanismo de ação do omalizumabe.

Figura 2 – Mecanismo de ação do omalizumabe

*Therapeutic Advances in Respiratory Disease 12*



Mecanismo de ação e efeitos terapêuticos do Omalizumabe. O anticorpo monoclonal humanizado Omalizumabe se liga à IgE livre formando complexos imunes que impedem a ligação entre IgE e seus receptores. Dessa maneira Omalizumabe inibe todos os eventos celulares dependentes da IgE incluindo degranulação dos mastócitos, expressão dos receptores de IgE de alta afinidade, apresentação dos antígenos aos linfócitos T, produção dos eosinófilos e síntese da IgE. Fonte: (Pelaia *et al.*, 2018, p. 4).

Omalizumabe está indicado para pacientes a partir dos seis anos de idade com asma alérgica grave. A dose é calculada pelo peso (20-150 kg) e pela dosagem sérica de IgE (30-1.500 UI/mL), com aplicação subcutânea a cada duas ou quatro semanas. O valor basal da IgE não é preditor de resposta ao tratamento e não deve ser seguido após o início da aplicação. Os critérios de resposta são clínicos, como a diminuição das exacerbações e a melhora do

controle da asma, e devem ser avaliados após 16 semanas de tratamento (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

Estudos clínicos randomizados avaliaram os desfechos das medicações imunobiológicas nos seguintes quesitos: redução das exacerbações, efeito poupador de CO, melhora no controle da asma, aumento no VEF<sub>1</sub> e melhora na qualidade de vida. Estudos de vida real utilizando esses critérios classificaram os pacientes como respondedores, não respondedores ou super-respondedores (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

São considerados respondedores os pacientes que apresentam redução do número de exacerbações e/ou do uso de CO em 50% e/ou melhora com controle da asma (aumento do ACT em três ou mais pontos). Não respondedores são aqueles pacientes que não atingiram dois dos seguintes critérios: melhora no controle da asma (aumento de três pontos ou mais no ACT), redução de exacerbações em 50% ou redução da dose de CO em 25%. Por fim, os super-respondedores são os pacientes com controle da asma (ACT  $\geq$  20), sem exacerbações e com redução da dose do CO em 80% (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021).

No presente estudo, utilizamos como critérios de resposta o controle da asma, medido por meio do ACT, e a função pulmonar, medida por meio da espirometria utilizando o VEF<sub>1</sub>. Não houve dados suficientes na avaliação dos prontuários médicos sobre o número de exacerbações para análise estatística adequada, o que impediu a utilização desse parâmetro como marcador de resposta.

O ACT foi criado por Nathan *et al.* (2004) e é formado por cinco perguntas que abrangem os sintomas, o efeito da asma nas atividades diárias e o uso de medicações de resgate. Pode ser aplicado pelo profissional de saúde ou pelo próprio paciente e não necessita de medidas de função pulmonar. Foi validado para a língua portuguesa em 2010: um ACT acima de 20 indica bom controle da asma e um aumento de três ou mais pontos indica uma melhora clinicamente significativa (ROXO *et al.*, 2010). A figura 3 apresenta o questionário ACT.

O exame de espirometria é realizado rotineiramente no seguimento dos pacientes com asma brônquica. Entre as muitas variáveis do teste, utilizamos o

VEF<sub>1</sub> antes e após o uso de BD em valor absoluto e relativo como marcador da gravidade da obstrução ao fluxo aéreo no paciente asmático.

A eficácia clínica do omalizumabe em pacientes com asma alérgica grave foi documentada em vários estudos clínicos com adultos, crianças e adolescentes (HUMBERT *et al.*, 2005; HUMBERT *et al.*, 2018a; NORMANSELL *et al.*, 2014b; MACDONALD *et al.*, 2019).

Um dos estudos pivotais do omalizumabe foi o Innovatte, publicado no *Allergy*, em 2005, o qual mostrou que a adição do omalizumabe promoveu redução de 26% das exacerbações e melhorou a qualidade de vida em pacientes com asma alérgica grave não controlada em uso de CI em dose alta e de LABA (HUMBERT *et al.*, 2005).

Figura 3 – Teste de Controle da Asma

Teste de controle da asma
Nas últimas quatro semanas:
Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?
Nenhuma vez
Poucas vezes
Algumas vezes
Maioria das vezes
Todo o tempo
Q2. Como está o controle da sua asma?
Totalmente descontrolada
Pobremente controlada
Um pouco controlada
Bem controlada
Completamente controlada
Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?
De jeito nenhum
Uma ou duas vezes por semana
Três a seis vezes por semana
Uma vez ao dia
Mais que uma vez ao dia
Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?
De jeito nenhum
Uma ou duas vezes
Uma vez por semana
Dois ou três noites por semana
Quatro ou mais noites por semana
Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?
De jeito nenhum
Uma vez por semana ou menos
Poucas vezes por semana
Uma ou duas vezes por dia
Três ou mais vezes por dia

O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, as quais valem de 1 a 5 pontos. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Dessa forma o escore do questionário varia entre 5 e 25 pontos: quanto maior o escore, mais controlada é a asma. Fonte: (Roxo et al., 2010, p. 4).

O estudo Stellair, publicado em 2014, no *European Respiratory Journal*, foi um estudo de vida real o qual demonstrou que a adição do omalizumabe ao tratamento da asma alérgica grave resultou em uma redução de 50 a 60% na taxa de exacerbações e em uma redução de 50% na dose de CO. Esse estudo também demonstrou a eficácia do omalizumabe, independentemente do nível de eosinófilos no sangue periférico estar acima ou abaixo de 300 UI/ml (HUMBERT *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática da literatura, com 25 estudos clínicos randomizados, da Cochrane Database, em pacientes com asma alérgica grave não controlada, mostrou que o acréscimo do omalizumabe reduziu as exacerbações e o número de internações, além de permitir a diminuição na dose de CI (NORMANSELL *et al.*, 2014).

Em 2019, foi publicada uma revisão com 42 estudos de vida real que incluiu adultos e crianças com asma alérgica grave e demonstrou que o acréscimo de omalizumabe ao esquema de tratamento, além de melhorar o controle da asma, reduziu as hospitalizações e as idas ao pronto-socorro e permitiu uma redução média de 32% na dose do CI. A redução na dose ou a suspensão do CO foi alcançada em 83% dos pacientes (MACDONALD *et al.*, 2019).

Quanto ao perfil de segurança do omalizumabe, os efeitos adversos mais comuns são reações locais, nasofaringite, cefaleia, infecção do trato respiratório superior e sinusite, em número semelhante ao observado nos grupos controle ou placebo. Anafilaxia pode ocorrer em até 0,2% dos pacientes, até duas horas após a aplicação, tanto na primeira dose quanto nas doses posteriores. Por essa razão, é indicado observação do paciente pelo período mínimo de duas horas, em ambiente equipado para o tratamento dessa complicação. A possível ocorrência de efeitos adversos cerebrovasculares ou cardíacos também deve ser monitorizada, embora a análise dos estudos clínicos não demonstre um aumento significativo desses efeitos com omalizumabe (HUMBERT *et al.*, 2014).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

O objetivo principal deste estudo é avaliar a evolução clínica e funcional dos pacientes adultos com asma grave do serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), em uso de omalizumabe.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Como objetivos específicos, o presente estudo visa:

- avaliar a evolução clínica dos pacientes adultos com asma grave em uso de omalizumabe por meio do Teste de Controle da Asma, o *Asthma Control Test* (ACT), e do número de exacerbações da asma.
- avaliar a função pulmonar (espirometria) dos pacientes adultos com asma grave em uso de omalizumabe, por meio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>).

## 4 MÉTODO

Este é um estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo de indivíduos adultos com asma grave que receberam omalizumabe no serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e que foram acompanhados por 54 semanas. A amostra foi obtida mediante análise do prontuário clínico, segundo os registros do serviço de pneumologia.

O critério de inclusão foi que o paciente tivesse asma alérgica grave, recebesse omalizumabe e mantivesse seguimento no serviço de asma grave do HUSM.

O projeto foi registrado na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) sob o número 050589, processo 23081.061059/2018-54, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFSM no dia 20/03/2019, por meio do parecer consubstanciado CEP 3208950.

### 4.1 Análise estatística

Nesta análise, foram comparados os dados em todas as avaliações pelo teste da ANOVA, com medidas repetidas. Foi identificado que houve diferença significativa entre os tempos para a variável Teste de Controle da Asma, o *Asthma Control Test* (ACT) ( $p = 0,013$ ). Tal diferença decorre dos dados da avaliação basal em relação a todas as demais avaliações. Houve um aumento no valor de ACT, identificando uma melhora na condição dos pacientes. Não se identificou diferença entre as outras avaliações, de modo que os pacientes se mantiveram em melhores condições entre a 16ª semana e a 54ª (final do estudo).

Para os valores de  $VEF_1$ , foram comparados os valores das semanas 16, 32 e 54 em relação aos dados da avaliação inicial dos pacientes. Isso ocorreu pois os dados não eram suficientes para comparar todas as avaliações em conjunto.

## 5 RESULTADOS

Foram analisados 13 pacientes com diagnóstico de asma alérgica grave não controlada, os quais foram atendidos no serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), localizado na cidade de Santa Maria (Rio Grande do Sul) e vinculado à Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). O HUSM é o maior hospital público do interior do Estado, abrangendo uma população de mais de 1,2 milhões de habitantes de 45 municípios da região Centro-Oeste do Rio Grande do Sul.

A média de idade no momento do preenchimento do protocolo foi de 50,61 (DP = 9,60) anos (mediana: 52 anos, com variação de 31 a 64 anos). A maior parte dos pacientes (66,7%) havia apresentado o início dos sintomas respiratórios na infância, achado compatível com a literatura sobre asma alérgica. A Tabela 1, a seguir, apresenta a caracterização dos pacientes que compuseram a amostra do estudo.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes do estudo

Variáveis	Frequência	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	12	92,3
Masculino	1	7,7
Início dos sintomas na infância (n = 12)		
Sim	8	66,7
Não	4	33,3
Índice de massa corporal (n = 13)		
Normal	3	23,1
Sobrepeso	3	23,1
Obesidade grau I	5	38,4
Obesidade grau II	1	7,7
Obesidade grau III	1	7,7

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

O tempo médio de duração dos sintomas foi de 33,58 anos (DP = 15,20 anos), variando de 4 a 51 anos, e 53% dos pacientes apresentavam obesidade. Nenhum paciente era tabagista ativo, havia dois tabagistas passivos e um era ex-fumante, conforme pode ser visto na Tabela 1.

Entre os sintomas citados pelos pacientes como fatores desencadeantes, estão poeiras, alterações climáticas, ansiedade, pólen, frio, mofo, perfume e fumaça.

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) basal médio pré-broncodilatador foi de 1,53 litros (DP = 0,54 litros) e 60% do valor previsto (DP = 17,38%). O VEF<sub>1</sub> basal médio pós-broncodilatador foi de 1,69 litros (DP = 0,59 litros) e 62% do valor previsto (DP = 19,60%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação descritiva dos pacientes nos diversos tempos do estudo

	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>BASAL</b>						
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	10	1,53	1,50	0,54	0,63	2,26
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	10	1,69	1,63	0,59	0,63	2,49
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	11	60,31	57,20	17,38	32,00	93,00
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	11	66,44	62,00	19,60	32,20	103,00
<b>ACT_basal</b>	7	9,43	7,00	4,35	6	17
<b>16 semanas</b>						
<b>Pré_16_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	4	1,75	1,64	0,42	1,39	2,32
<b>Pós_16_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	4	2,10	2,37	0,54	1,29	2,39
<b>Pré_16_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	4	71,23	65,95	13,31	62,00	91,00
<b>Pós_16_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	4	84,60	89,50	16,23	61,40	98,00
<b>ACT</b>	8	15,75	16,00	6,07	7	23
<b>32 semanas</b>						
<b>VEF<sub>1</sub>_B_32_abs_pré</b>	3	1,65	1,71	0,32	1,30	1,93
<b>VEF<sub>1</sub>_B_32_abs_pós</b>	3	2,21	2,07	0,29	2,01	2,54
<b>VEF<sub>1</sub>_B_32_perct_pré</b>	3	52,80	62,40	26,63	22,70	73,30
<b>VEF<sub>1</sub>_B_32_perct_pós</b>	3	60,23	75,40	27,05	29,00	76,30
<b>ACT</b>	8	15,25	17,00	6,73	6	24
<b>54 semanas</b>						
<b>VEF<sub>1</sub>_C_54_abs_pré</b>	5	1,70	1,75	0,73	0,66	2,70
<b>VEF<sub>1</sub>_C_54_abs_pós</b>	5	2,05	1,90	0,44	1,63	2,75
<b>VEF<sub>1</sub>_C_54_perc_pré</b>	6	63,83	72,50	31,20	25,00	103,00
<b>VEF<sub>1</sub>_C_54_perc_pós</b>	6	74,83	81,50	23,01	44,00	105,00
<b>ACT</b>	8	15,38	15,50	6,12	6	23

VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no 1º segundo. ACT: Teste de controle da Asma. Fonte:

Elaborada pelo autor (2022).

No presente estudo, o controle da asma, medido por meio do Teste de Controle da Asma, o *Asthma Control Test* (ACT), e a função pulmonar, com a medida do VEF<sub>1</sub>, foram usados como critérios de resposta ao tratamento com omalizumabe. Em acordo com os protocolos internacionais e com a conduta do serviço de pneumologia do HUSM, os pacientes foram acompanhados por 16, 32 e 54 semanas (NORMANSELL *et al.*, 2014; MACDONALD *et al.*, 2019; AGACHE *et al.*, 2020).

A tabela 3 descreve a comparação do VEF<sub>1</sub>, ACT e IgE entre o período basal e 16 semanas

Tabela 3 – Comparação VEF<sub>1</sub>, ACT, IgE entre período basal e 16 semanas

	<b>n</b>	<b>Basal</b>	<b>16 semanas</b>	<b>p-valor</b>
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,81(±0,47)	1,83(±0,47)	0,900
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,98(±0,50)	2,01(±0,62)	0,780
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	3	64,97(±14,50)	74,30(±14,46)	0,002
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	3	71,57(±14,87)	80,13(±16,60)	0,395
<b>IGE_basal_imuno</b>	8	280,20(±179,10)	304,16(±163,09)	0,351
<b>Pré_VEF<sub>1</sub></b>	3	75,37(±10,13)	64,67(±7,64)	0,32
<b>Pós_VEF<sub>1</sub></b>	3	71,83(±6,33)	69,03(±5,95)	0,126
<b>ACT</b>	5	10,80(4,49)	16,40(5,55)	0,094

VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no 1º segundo. ACT: Teste de controle da Asma. IgE: Imunoglobulina E. Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

A tabela 4 descreve a comparação do VEF<sub>1</sub>, ACT e IgE entre o período basal e 32 semanas.

Tabela 4 – Comparação VEF<sub>1</sub>, ACT, IgE entre período basal e 32 semanas

	<b>n</b>	<b>basal</b>	<b>32semanas</b>	<b>p-valor</b>
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,51(±0,77)	1,65(±0,32)	0,694
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,67(±0,90)	2,21(±0,29)	0,514
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	3	52,50(±18,99)	52,80(±26,63)	0,956
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	3	58,00(±24,05)	60,23(±27,05)	0,728
<b>IGE_basal_imuno</b>	9	258,57(±179,66)	279,87(±169,07)	0,347
<b>Pré_VEF<sub>1</sub></b>	2	77,90(±10,04)	71,90(±0,99)	0,514
<b>Pós_VEF<sub>1</sub></b>	2	75,30(±1,84)	75,60(±1,98)	0,93
<b>ACT</b>	5	10,80(±4,49)	16,00(±7,18)	0,135

VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no 1º segundo. ACT: Teste de controle da Asma. IgE: Imunoglobulina E. Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

A tabela 5 descreve a comparação do VEF<sub>1</sub>, ACT e IgE entre o período basal e 54 semanas.

Tabela 5 – Comparação VEF<sub>1</sub>, ACT, IgE entre período basal e 54 semanas

	<b>n</b>	<b>Basal</b>	<b>54 semanas</b>	<b>p-valor</b>
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,34(±0,32)	1,71(±0,11)	0,147
<b>Pós_VEF<sub>1</sub>_ab</b>	3	1,51(±0,30)	1,90(±0,27)	0,02
<b>Pré_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	4	58,23(±7,90)	63,00(±26,12)	0,754
<b>Pos_VEF<sub>1</sub>_perc</b>	4	64,03(±9,06)	75,00(±16,19)	0,148
<b>IGE_basal_imuno</b>	9	258,5667(±179,66)	258,5667(±179,66)	
<b>Pré_VEF<sub>1</sub></b>	3	63,60(±7,08)	63,00(±5,29)	0,672
<b>Pós_VEF<sub>1</sub></b>	2	60,85(±5,44)	61,50(±4,95)	0,314
<b>Act</b>	5	9,40(±4,72)	17,00(±7,04)	0,041

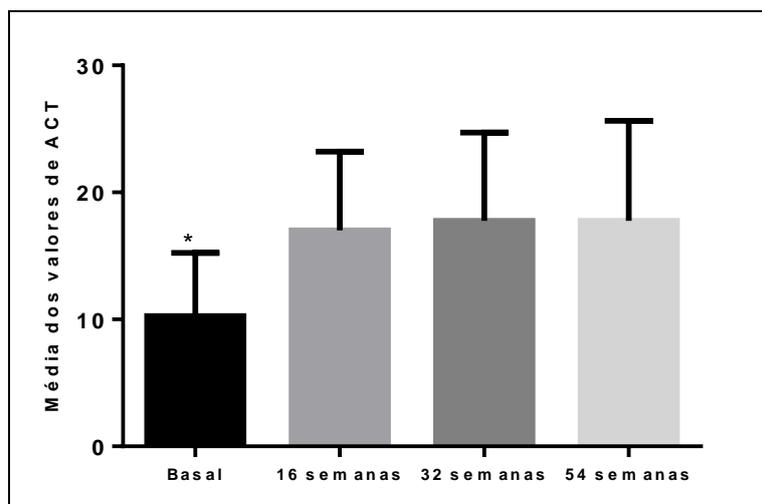
VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no 1º segundo. ACT: Teste de controle da Asma. IgE: Imunoglobulina E. Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

O VEF<sub>1</sub> pós-BD basal, em comparação com o de 54 semanas, apresentou aumento de 390 ml, passando de 1,57 litros para 1,90 litros ( $p = 0,02$ ), variação significativa, do ponto de vista tanto estatístico quanto clínico.

O ACT basal, em comparação com o de 54 semanas de acompanhamento, mostrou aumento de 7,6 pontos, passando de 9,4 para 17 pontos ( $p = 0,041$ ), variação significativa clínica e estatisticamente (Figura 4).

A figura 4 descreve a evolução do ACT durante o período do estudo.

Figura 4 – Evolução do ACT durante o período do seguimento



ACT: Teste de controle da Asma. Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Na avaliação dos prontuários médicos, não houve dados suficientes para análise estatística adequada quanto aos quesitos exacerbações e cursos de corticoides orais (CO), o que não permitiu a utilização desses parâmetros como marcadores de resposta terapêutica.

## 6 DISCUSSÃO

Apesar da importância da avaliação da resposta aos medicamentos imunobiológicos em asma, ainda há poucas pesquisas sobre o tema. Nesse contexto, o presente estudo buscou avaliar os pacientes com asma alérgica grave em uso de omalizumabe, em acompanhamento no serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), pelo período de 16, 32 e 54 semanas.

O grupo de pacientes foi composto por adultos com asma alérgica grave, a maioria (66,7%) com início dos sintomas na infância, dado compatível com os achados da literatura sobre asma alérgica (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021; GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2022).

A maioria dos pacientes (53%) apresentava obesidade, reforçando a importância dessa comorbidade nos pacientes com asma grave, conforme dados da literatura (ROGLIANI; SFORZA; CALZETTA, 2020)

Para avaliação do controle da asma, foram utilizados o Teste de Controle da Asma, *Asthma Control Test* (ACT), e o valor absoluto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) pós-broncodilador (pós-BD). Houve melhora significativa do controle da asma após 54 semanas de seguimento, caracterizado pelo aumento de 7,4 pontos no ACT (variação de 9,4 a 17 pontos) ( $p = 0,041$ ) e pelo aumento de 390 ml do VEF<sub>1</sub> pós-BD, que passou de 1,57 litros para 1,90 litros ( $p = 0,02$ ).

A melhora evidenciada no estudo está de acordo com os achados de alguns trabalhos que também utilizaram o controle da asma como desfecho na avaliação da resposta ao omalizumabe. A medida do controle sistematizado da asma, utilizando-se questionários, é uma ferramenta muito importante para avaliação e seguimento dos pacientes, uma vez que a má percepção dos sintomas pelos pacientes pode levar à avaliação equivocada por parte do médico com um consequente tratamento inadequado. Essas escalas se caracterizam pela facilidade de administração e interpretação e permitem a avaliação do comprometimento multidimensional da patologia, bem como uma padronização e interpretação das informações clínicas para uso, tanto na prática médica como

nos estudos clínicos (NATHAN *et al.*, 2004; SCHATZ *et al.*, 2006; ROXO *et al.*, 2010).

Alguns estudos clínicos randomizados e estudos de vida real também observaram melhor controle da asma com o uso do omalizumabe, por meio da melhora do ACT (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2017; CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021; MACDONALD *et al.*, 2019; BRUSSELLE *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2022; HUMBERT *et al.*, 2018; (HUMBERT *et al.*, 2005)

O estudo Innovate, avaliando 419 pacientes com asma alérgica não controlada com alta dose de CI e LABA, observou melhora significativa do controle da doença, como desfecho secundário, por meio de um diário de sintomas e um questionário de qualidade de vida relacionado à asma (HUMBERT *et al.*, 2005). Uma pesquisa de Humbert *et al.* (2014) sobre sete estudos, sendo dois deles randomizados abertos e cinco estudos duplo-cego, corroborou as evidências de eficácia e tolerabilidade do omalizumabe na asma alérgica grave: verificou-se significativa melhora nos sintomas e na qualidade de vida, medida pelo *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ).

Em uma meta-análise de 42 estudos de vida real, realizados entre 2008 e 2018, com 9.377 pacientes, de 35 países, para avaliação da resposta ao omalizumabe em curto prazo (um ano) e a longo prazo (mais de quatro anos), houve melhora de 56% nos escores do ACT e confirmação de sua eficácia no controle da asma, tanto no curto prazo como um período de quatro anos (MACDONALD *et al.*, 2019).

Um estudo do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, publicado no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, em 2017, avaliou 12 pacientes em uso de omalizumabe e demonstrou uma melhora no escore do ACT de 13 para 23, após 16 semanas de uso da medicação ( $p = 0,01$ ) (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2017).

A melhora na função pulmonar após o uso de omalizumabe não está tão bem demonstrada na literatura, diferentemente da redução das exacerbações, da redução das internações e da melhora no controle da asma. No presente estudo, foi identificada melhora significativa da função pulmonar ( $VEF_1$ ) após 54 semanas de seguimento, tanto do ponto de vista clínico (390 ml) quanto do ponto de vista estatístico ( $p = 0,02$ ).

No estudo Innovate, um dos estudos pivotais no desenvolvimento do omalizumabe, a melhora da função pulmonar foi avaliada como um desfecho secundário. Os pacientes que receberam omalizumabe, em relação aos que receberam placebo, apresentaram aumento de 94 ml de VEF<sub>1</sub>, em média ( $p = 0,043$ ) (HUMBERT *et al.*, 2005).

Uma revisão sistemática da literatura da Cochrane Library, publicada em 2014, avaliou, entre vários critérios de resposta, a variação na função pulmonar. A melhora na função pulmonar foi inconsistente nos 25 estudos avaliados, e a variação nas medidas entre os estudos dificultou uma análise adequada (NORMANSELL *et al.*, 2014).

Entretanto, uma revisão sistemática da literatura, publicada em 2019, compreendendo 42 estudos clínicos entre 2008 e 2018, demonstrou que o VEF<sub>1</sub>, a única medida objetiva incluída nesses estudos, aumentou cerca de 26% no seguimento (MACDONALD *et al.*, 2019).

Oliveira *et al.* (2022) avaliaram o impacto da terapia adicional com omalizumabe nas atividades de vida diária (AVD) dos pacientes com asma grave, partindo da hipótese de que os pacientes com tratamento adicional com omalizumabe relatariam menor limitação nessas atividades, devido ao menor grau de dispneia, do que os pacientes com tratamento convencional, sem uso de omalizumabe. Foi avaliado, entre outros dados, o Asthma Control Questionnaire (ACQ) – asma não controlada se maior que 1,5 pontos – e função pulmonar. Não houve modificação estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto ao ACQ ( $p = 0,75$ ), VEF<sub>1</sub> total (0,90) e percentual do VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,17$ ). As AVDs foram analisadas por meio da escala London Chest Activity of Daily Living, que possui quatro domínios: cuidados pessoais, cuidados domésticos, atividade física e lazer, distribuídas em 15 itens de AVDs, cada um pontuando de zero a cinco. A pontuação total podia variar de 0 a 75 pontos (soma da pontuação de cada item). Quanto maior a pontuação, maior a limitação imposta pela dispneia. Foi observado que pacientes com terapia adicional com omalizumabe apresentavam menor limitação nas AVDs, nos domínios cuidados domésticos ( $p = 0,048$ ) e atividade física ( $p = 0,071$ ), bem como no escore total ( $p = 0,26$ ), apesar de apresentarem mais comorbidades que o grupo do tratamento convencional (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Desde o estudo Innovate, a maioria dos trabalhos apresentava a redução de exacerbações e de visitas às emergências como desfechos principais a serem avaliados. No estudo de Humbert *et al.* (2005), a redução da taxa de exacerbação nos pacientes tratados com omalizumabe foi de 26% em (0,24), em comparação com o grupo controle ( $p = 0,042$ ), enquanto o número de visitas à emergência foi de 0,24 visitas por paciente no grupo tratado, em comparação com 0,43 visitas por paciente do grupo controle ( $p = 0,038$ ).

No grande estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, denominado Extra, a adição de omalizumabe reduziu significativamente o risco de exacerbações em 26%, ao longo de 48 semanas, em relação ao grupo controle (taxa de 0,66 no grupo omalizumabe *versus* 0,88 no grupo placebo (hazard ratio 0.74 [95% CI, 0.60-0.93] (HANANIA *et al.*, 2009). Na já referida meta-análise de 42 estudos de vida real, realizados entre 2008 e 2018, com 9.377 pacientes, de 35 países, foi identificada uma redução importante no número de exacerbações. No período entre cinco e nove meses, a redução foi, em média, de 55,3%, em comparação com o ano anterior, sem o uso de omalizumabe. Aos 12 meses, a taxa era 38,4% menor do que nos 12 meses anteriores ao uso do omalizumabe, e essa tendência se manteve ao longo do tempo, atingindo médias de 60%. Alguns desses estudos relataram redução nas taxas de exacerbação na ordem de 80 a 90%. A análise do número anual de exacerbação por paciente reduziu, em média, 31,5% no período entre cinco e nove meses; uma redução de 62,2% aos 12 meses de tratamento; uma redução de 83,9% no período entre 23 e 32 meses; e um declínio de 70,7% das exacerbações aos 36 meses de acompanhamento (MACDONALD *et al.*, 2019).

No presente estudo, retrospectivo, em decorrência de preenchimento inadequado dos prontuários médicos, não houve condições de avaliação do número de exacerbações e da redução de medicação controladora, como o CO. A constatação desses percalços possibilitou a modificação do processo vigente dos prontuários ambulatoriais, para registro e análise adequados do número e do grau das exacerbações e do uso de CO, em estudos clínicos futuros.

Outra limitação do presente estudo é a ausência de grupo controle, embora os próprios pacientes tenham sido utilizados como seu controle,

conforme alguns estudos prévios (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2017; SERPA *et al.*, 2020).

O número de pacientes do estudo, 13, embora possa parecer pequeno, está de acordo com a literatura médica, uma vez que as medicações imunobiológicas só são prescritas após rigorosa avaliação sistematizada (CARVALHO-PINTO *et al.*, 2017; CARVALHO-PINTO *et al.*, 2021; BRUSSELLE, KOPPELMAN, 2022).

Uma questão relevante é a relação custo-efetividade da medicação, levando-se em conta o custo elevado dos imunobiológicos. Essa questão foi discutida no Reino Unido, em 2007, quando da aprovação provisória do omalizumabe, apesar da relação custo-efetividade considerada inadequada na época. Há pouco tempo, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) concluiu que o medicamento se tornou economicamente viável. A relação custo-efetividade do omalizumabe foi recentemente confirmada em trabalhos de vida real, como o estudo Apex II, que avaliou 258 pacientes com asma alérgica não controlada por 12 meses e comparou os resultados com os registros dos 12 meses anteriores ao uso da medicação. Os benefícios do omalizumabe englobaram desfechos relacionados à asma, como diminuição da dose do CO, redução das exacerbações, melhora da função pulmonar, aumento da frequência à escola e ao trabalho e redução do uso de recursos pelos pacientes (NIVEN *et al.*, 2016).

A duração do tratamento não está bem definida na literatura. Modelos farmacodinâmicos preveem que a produção de Imunoglobulina E (IgE) diminua com o uso do omalizumabe até atingir um *plateau* em cinco anos. Após a suspensão do tratamento, é esperado que a produção da IgE aumente lentamente até retomar aos níveis pré-tratamento, em 15 anos (HUMBERT *et al.*, 2014).

O estudo Xport, publicado no Jornal de Alergia Clínica e Imunologia, em 2017, avaliou 176 pacientes que usavam omalizumabe há, pelo menos, cinco anos. Os indivíduos foram randomizados em dois grupos, um manteve o omalizumabe e o outro recebeu placebo, com seguimento por 12 meses. No final do acompanhamento, os pacientes que mantiveram o omalizumabe apresentaram diminuição do risco de exacerbação e melhora do controle da

asma. Embora o trabalho não tenha conseguido identificar biomarcadores confiáveis para permitir uma retirada segura da medicação, a quantidade de eosinófilos no sangue periférico e a fração exalada do óxido nítrico (FeNO) foram sugeridos como potenciais marcadores para guiar a retirada do omalizumabe em pesquisas posteriores (LEDFORD *et al.*, 2017).

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou 13 pacientes adultos com asma alérgica grave, acompanhados no serviço de pneumologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Após confirmação do diagnóstico de asma, avaliação da aderência, controle da exposição ambiental/ocupacional, tratamento das comorbidades e uso correto da medicação inalatória, esses pacientes receberam omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, e foram acompanhados por 54 semanas.

Após 54 semanas de seguimento, os pacientes apresentaram melhora significativa no controle da asma, medida pelo aumento na pontuação do Teste de Controle da Asma, o *Asthma Control Test* (ACT), e na função pulmonar medida pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Os benefícios do tratamento com omalizumabe, observados no nosso trabalho, estão em consonância com os da literatura.

## REFERÊNCIAS

- AGACHE, I. *et al.* Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 5), p. 1023-1042, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
- BATAN, A. M. *et al.* Impacto negativo da asma em diferentes faixas etárias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 1, p. 16-22, 2015.
- BRUSSELLE, G. G.; KOPPELMAN, G. H. Biologic therapies for severe asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 2, p. 157-171, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmra2032506>.
- BRUSSELLE, G. *et al.* “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. **Respiratory Medicine**, v. 103, n. 11, p. 1633-1642, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.06.014>.
- CARVALHO-PINTO, R. M. *et al.* Recomendações para o manejo da asma grave da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2021. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 6, p. 1-24, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190307>.
- CHUNG, K. F. *et al.* International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **European Respiratory Journal**, v. 43, n. 2, p. 343-373, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>.
- CHUNG, F.; ISRAEL, E.; GIBSON, P. G. **Severe asthma**. Sheffield: European Respiratory Society, 2019.
- COMHAIR, S. A. A. *et al.* Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity. **PLoS ONE**, v. 6, n.5, p. 1-8, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018574>.
- CARVALHO-PINTO, R. M. *et al.* Omalizumabe em pacientes com asma grave não controlada: critérios de elegibilidade bem definidos para promover o controle da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 6, p. 487-489, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000012>.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. 2022.
- HANAIA, N. A. *et al.* Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, p. 804-811, 2013.

HUMBERT, M. *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: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 60, n. 3, p. 309-316, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x>.

HUMBERT, M. *et al.* Omalizumab in Asthma: An Update on Recent Developments. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 2, n. 5, p. 525-536.e1, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.03.010>.

HUMBERT, M. *et al.* Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. **European Respiratory Journal**, v. 51, n. 5, p. 1-11, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017>.

LEDFOURD, D. *et al.* A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 1, p. 162-169.e2, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.054>.

LOUIS, R. *et al.* European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. **European Respiratory Journal**, 2101585, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>.

MACDONALD, K. M. *et al.* Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 15, n. 5, p. 553-569, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>.

NATHAN, R. A. *et al.* Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 1, p. 59-65, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>.

NIVEN, R. M. *et al.* Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: A UK multicentre observational study (the APEX II study). **BMJ Open**, v. 6, n. 8, p. 1-9, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011857>.

NORMANSELL, R. *et al.* Omalizumab for asthma in adults and children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 1, 2014a. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.

OLIVEIRA, J. M. *et al.* Adultos com asma tratados com terapia adicional com omalizumabe relatam menor limitação nas atividades da vida diária. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, n. 1, p. 10-12, 2022.

PELAIA, C. *et al.* Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 12, p. 1-16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>.

REDDEL, H. K. *et al*/GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. **The European Respiratory Journal**, v. 53, n. 6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019>.

ROGLIANI, P.; SFORZA, M.; CALZETTA, L. The impact of comorbidities on severe asthma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v.26, n. 1, p. 47-55, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000640>.

ROXO, J. P. F. *et al.* Validação do teste de controle da asma em Português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 36, n. 2, p. 159-166, 2010.

SCHATZ, M. *et al.* Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, n. 3, p. 549-556, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.011>.

SERPA, F. S. Omalizumabe: o que nos ensinam os pacientes com mais de dez anos de uso? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 3, 2020.