

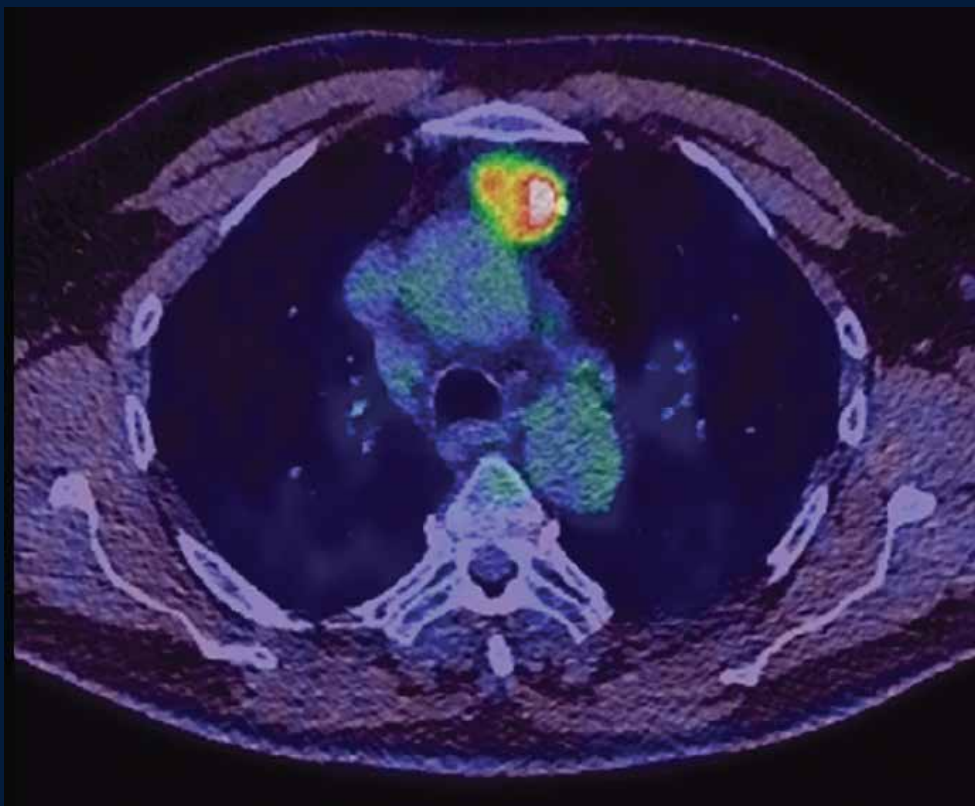
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®



ANORO ELLIPTA É UMA TERAPÊUTICA INICIAL DE MANUTENÇÃO PARA DOENTES COM DPOC, QUE SE SENTEM CANSADOS NO SEU DIA A DIA



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

NOME DO MEDICAMENTO ANORO **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÊUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Adultos A dose recomendada é uma inalação 1x/dia. Deve ser administrado 1x/dia à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. *Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado* Não é necessário ajustar a posologia. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. *População pediátrica* Não existe utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Asma:** Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi

estudado nesta população. **Broncospasmo paradoxal:** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Não se destina a utilização aguda:** Não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. **Deterioração da doença:** O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controlo. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento, deve realizar-se uma reavaliação ao doente e ao regime de tratamento da DPOC. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave. **Atividade antimuscarínica:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado. **Hipocaliemia:** A diminuição no potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação. Deve tomar-se precaução quando é utilizado com outros medicamentos que também têm o potencial para causar hipocaliemia. **Hiperglicemia:** Pode produzir hiperglicemia transitória em alguns doentes. Após o início do tratamento a glucose plasmática deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes diabéticos. **Condições coexistentes:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotóxicose e em doentes que respondem involuntariamente a agonistas beta, adrenérgicos. **Excipientes:** Cada dose contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono- hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** A reação adversa mais frequentemente notificada foi nasofaringite. **Infeções e infestações** Frequentes

Infeção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infeção do trato respiratório superior **Doenças do sistema imunitário** Pouco frequentes Erupção cutânea Raras Anafilaxia, angioedema e urticária **Doenças do sistema nervoso** Frequentes Cefaleia Pouco frequentes Tremor, disgeusia **Afeções oculares** Desconhecido Glaucoma **Doenças cardíacas** Pouco frequentes Fibrilhação auricular, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular, taquicardia, extra-sístoles supraventriculares, palpitações **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** Frequentes Tosse, dor orofaríngea **Doenças gastrointestinais** Frequentes Obstipação, boca seca **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** Pouco frequentes Erupção cutânea **Doenças renais e urinárias** Raras Retenção urinária, disúria, obstrução da saída da bexiga **TITULAR DA AIM** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** setembro 2016. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM. Regime de Participação: Escalão B. Regime Geral 69%. Regime Especial 84%. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso, contactar o Departamento Médico da GlaxoSmithKline: 214 129 500. Anoro® Ellipta® foi desenvolvido em parceria com Innoviva. A Glaxo Group Limited é o detentor da AIM de Anoro®. O representante local do titular de AIM de Anoro® é GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda. N.º Cont. 500 139 962; Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 ARQUIPARQUE - Miraflores; 1499-013 Algérs

ANORO ELLIPTA foi desenvolvido em colaboração com **INNOVIVA**



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society
Impact Factor: 8.272

Editors-in-Chief

N Hart (UK)
G Jenkins (UK)
AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
R Chambers (UK)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
B Kampman (UK)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)
J-L Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Shaheen (UK)
R Stevens (USA)
A Vonk Noordegraaf (The Netherlands)
C Wainwright (Australia)
B Mohkeles (USA)
P O'Byrne (Canada)

Statistical Editors

A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
R Szczesniak (USA)
B Wagner (USA)
Y Wang (UK)

Journal Club Editor

J Quint (UK)

President, British Thoracic Society

Professor E Chilvers

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,
London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax. Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics.

Thorax is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the Journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the British Thoracic Society or the BMA unless otherwise specified or determined by law.

Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2017 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431. POSTMASTER: send address changes to Thorax, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Índice Volume 1 Número 3

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

maio-junho 2017

Edição Portuguesa N.º 3 maio / junho 2017 - Volume 1

101 Editorial

103 Editorial

103 Será que um regime alimentar saudável poderia atenuar o risco de DPOC nos fumadores?

105 Cancro do pulmão

105 Desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico e nos intervalos de tempo no itinerário do cancro desde o primeiro sintoma até ao tratamento: revisão sistemática e meta-análise

112 Doença pulmonar pediátrica

112 STAAR: ensaio aleatorizado controlado de monitorização eletrónica da adesão ao tratamento, com alarmes-lembrete e *feedback* para melhorar as evoluções clínicas em crianças asmáticas

120 Investigação respiratória

120 Avaliar a resposta a broncodilatadores em crianças de idade pré-escolar por espirometria

126 Reabilitação

126 Carências socioeconómicas e evolução clínica após reabilitação pulmonar em Inglaterra e no País de Gales

135 Ventilação não evasiva

135 Ensaio aleatorizado controlado de CPAP *versus* ventilação não invasiva para tratamento inicial da síndrome de hipoventilação por obesidade



Thorax

com artigos do
Archives of
Disease in Childhood

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

Medjournal

Rua Bernardo Costa nº127, 1º Esquerdo
2775-809 Carcavelos
Contacto: 938311875
E-mail: geral@medjournal.pt
www.medjournal.pt
NIF: 510 542 719

General Manager
António Gonçalves

Diretores Médicos
Carlos Robalo Cordeiro
Jaime Correia de Sousa
Mário Morais de Almeida
Teresa Bandeira

Comissão Científica

Cristina Bárbara
Elisa Pedro
José Alves
Rui Costa
Teresa Bandeira
Venceslau Hespagnol

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



Onoma, Gabinete de Traduções, Lda
Rua Coelho da Rocha, 73, CV
1350-073 Lisboa
www.onoma.pt

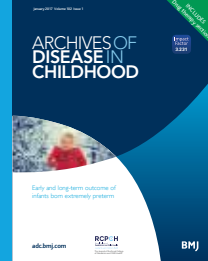
Paginação e impressão
Printipo - Indústrias Gráficas, Lda.
SULIM | Park - Alto da Bela Vista
Estrada de Paço de Arcos, N.º 77 - Pavilhão 20
2735-308 Cacém

Periodicidade: 6 números anuais

Isenta de registo na E.R.C ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6, artigo 12º nº1-a.

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

A Medjournal não se responsabiliza pela opinião expressa dos autores.
Proibida a reprodução total ou parcial sob qualquer forma, sem autorização prévia do BMJ Publishing Group.



Editor in Chief

Martin Ward Platt

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)
Imti Choonara (Drug Therapy)
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.265

Journal of the Royal College of

Paediatrics and Child Health

Disclaimer: ADC is published by BMJ

Publishing Group Ltd (a wholly owned

subsidiary of the British Medical Association)

and the Royal College of Paediatrics and Child

Health. The owners grant editorial freedom to

the Editor of ADC. ADC follows guidelines on

editorial independence produced by the World

Association of Medical Editors and the code on

good publication practice of the Committee on

Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is

provided without warranty, express or implied.

Statements in the journal are the responsibility

of their authors and advertisers and not authors'

institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the

Royal College of Paediatrics and Child Health

or the BMA unless otherwise specified or

determined by law. Acceptance of advertising

does not imply endorsement.

To the fullest extent permitted by law, the

BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for

any loss, injury or damage resulting from the

use of ADC or any information in it whether

based on contract, tort, or otherwise. Readers

are advised to verify any information they

choose to rely on.

Copyright © 2017 BMJ Publishing Group Ltd

and Royal College of Paediatrics and Child

Health.

All rights reserved; no part of this publication

may be reproduced, stored in a retrieval system,

or transmitted in any form or by any means,

electronic, mechanical, photocopying, recording,

or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group

Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited,

Bengaluru & Chennai, India and printed in the

UK on acid-free paper from sustainable forests.

ADC (ISSN No: 0003-9888) is published

monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is

distributed in the USA by Air Business Ltd.

Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431

and additional mailing offices. POSTMASTER:

send address changes to Archives of Disease

in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet

Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor,

Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

A Agusti (Spain)
H Aranibar (Chile)
E Baraldi (Italy)
E Bateman (South Africa)
R Beasley (New Zealand)
J Bradley (UK)
J Britton (UK)
J Brown (UK)
A Bush (UK)
J Celedon (USA)
P Cullinan (UK)
A Custovic (UK)
O Eickelberg Fox (Germany)
J Fahy (USA)
T Fardon (UK)
M Fitzgerald (Canada)
P Gibson (Australia)
J Grigg (UK)
D Halpin (UK)
ML Han (USA)
J Henderson (UK)
F Holguin (USA)
R Hubbard (UK)
I Janahi (Qatar)
A Jones (UK)
J de Jongste (The Netherlands)
R Kalhan (USA)
A Knox (UK)
C Kuehni (Switzerland)
E Lim (UK)
C Lloyd (UK)
F Maltais (Canada)
D Mannino (USA)
F Martinez (USA)
S Nathan (USA)
I Pavord (UK)
M Peters-Golden (USA)
E Pizzichini (Brazil)
F Ratjen (Canada)
J Scullion (UK)
T Sethi (UK)
J Simpson (UK)
D Sin (USA)
R Stein (Brazil)
M Steiner (UK)
D Thickett (UK)
M Thomas (UK)
A Torres (Spain)
T Treasure (UK)
T Troosters (Belgium)
Z Udwadia (India)
D Warburton (USA)
M Whyte (UK)
A Woodcock (UK)
J Yorke (UK)
H Zar (South Africa)

President, British Thoracic
Society

Professor E Chilvers

Publisher
Claire Rawlinson

Associate Publisher
Henry Spilberg

Guidelines for Authors and
Reviewers

Full instructions are available online
at <http://thorax.bmj.com/pages/authors/>. Articles must be submitted
electronically <https://mc.manuscriptcentral.com/thorax>. Authors
retain copyright but are required to
grant *Thorax* an exclusive licence
to publish <http://authors.bmj.com/submitting-your-paper/copyright-and-authors-rights/>

Impact Factor: 8.121

Aims and Scope: *Thorax* aims to cover all areas of
respiratory medicine from paediatric to adults through
publishing original papers, systematic reviews and
meta-analyses, trial protocols, state of the art reviews,
invited editorials, case-based discussions and images.
The priorities are originality, rigour and excellence.

Editors-in-Chief

N Hart (UK)
G Jenkins (UK)
AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
R Chambers (UK)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
B Kampman (UK)
B Mohkelesi (USA)
P O'Byrne (Canada)

JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Shaheen (UK)
R Stevens (USA)
A Vonk Noordegraaf
(The Netherlands)
C Wainwright (Australia)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)

Statistical Editors

A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
R Szczesniak (USA)
B Wagner (USA)
Y Wang (UK)

Journal Club Editor

J Quint (UK)

Contact Details

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,
London WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6373
E: thorax@bmj.com
Twitter: @ThoraxBMJ

British Thoracic Society

17 Doughty Street, London WC1N 2PL, UK
T: +44 (0)20 7831 8778
E: bts@brit-thoracic.org.uk
W: <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

Permissions

W: <http://www.bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/permissions/>

Supplement Enquiries

T: +44 (0)20 7383 6057
E: hspilberg@bmj.com

Subscriptions

T: +44 (0)20 7111 1105
E: support@bmj.com
W: <http://thorax.bmj.com/pages/subscribe/>

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons (Sales Manager)
T: +44 (0)20 7383 6783
E: sfztsimmons@bmj.com

Online Sales Advertising

Marc Clifford (Sales Manager)
T: +44 (0)20 7383 6161
E: mclifford@bmj.com
W: <http://www.bmj.com/company/raise-visibility-and-reach/>

Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)
T: +1 732 490 5530
E: jloughran@americanmedicalcomm.com

Author Reprints

Reprints Administrator
T: +44 (0)20 7383 6305
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

Nadia Gurney-Randall
T: +44 (0)20 8445 5825
M: +44 (0)7866 262344
E: ngurneyrandall@bmj.com

Commercial Reprints (USA & Canada)

Ray Thibodeau
T: +1 267 895 1758
M: +1 215 933 8484
E: ray.thibodeau@contentednet.com

Production Editor

Emma Chan
E: production.thorax@bmj.com

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2017

Print
£752; US\$1832; €1268

Online
Site licences are priced on
FTE basis and allow access
by the whole institution.
Details available online at
<http://www.bmj.com/company/bmj-for-institutions/> or
contact Subscription
(see above right).

Personal print or online only and institutional print subscriptions may be
purchased online at <http://thorax.bmj.com/pages/subscribe/>
(payment by (MasterCard/Visa only).
Residents of some EC countries must pay VAT; for details call us or visit
<http://www.bmj.com/company/eu-vat-rates/>

Personal Rates 2017

Print (includes online access at
no additional cost)
£317; US\$619; €428

Online only
£173; US\$338; €234

ISSN 0040-6376 (print)
ISSN 1468-3296 (online)

Editorial

Da influência da alimentação na expressão da DPOC, aos factores socioeconómicos que podem influenciar o diagnóstico precoce do cancro do pulmão ou a evolução clínica após reabilitação, da avaliação funcional da resposta broncodilatadora em idade pré-escolar, aos diferentes métodos de ventilação na síndrome de hipoventilação relacionado com a obesidade, destacaríamos neste número um artigo sobre monitorização eletrónica da adesão ao tratamento em crianças asmáticas.

Se a adesão a um tratamento médico, pode ser definida como a percentagem ou grau de cumprimento das indicações recebidas de um profissional de saúde, a falta de adesão é um bem conhecido problema, que ocorrerá em cerca de metade das prescrições médicas, e que pode influenciar os resultados obtidos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, intervenções que aumentem a adesão aos tratamentos, como é proposto neste estudo, poderão ter um impacto superior do que algumas inovações farmacológicas.

Mas a falta de adesão faz-se igualmente sentir por parte dos prestadores de cuidados médicos, que em cerca de metade dos actos não seguem orientações que fundamentam as melhores práticas.

Se existem múltiplas motivações que levam uma deficiente adesão aos tratamentos, pode este processo ser sistematizado em problemas de iniciação (“não cheguei a fazer nenhuma medicação”), de implementação (“disse-me para fazer o inalador duas vezes por dia mas só fiz à noite”) e de persistência (“era para fazer 3 meses? Só fiz 15 dias e voltei a ficar mal”).

Problemas de iniciação ocorrerão em cerca de 25% dos casos de asma (“achei que o inalador me podia fazer mal” ou “não tive capacidade económica para comprar” ou “..”); o adequado conhecimento das barreiras a uma correcta adesão, por parte dos clínicos, pode permitir prevenir a ocorrência de várias delas.

A natureza crónica e variável da asma, a dispersão em termos de gravidade e de grupos etários, múltiplos tratamentos, nomeadamente por via inalatória, implicando educação sobre a terapêutica e sobre o método inalatório, a intervenção de cuidadores, são factores que podem dificultar a adesão ao tratamento.

Mas como resolver a falta de adesão? Comunicação, educação, decisão partilhada, seja ela presencial ou complementada por inovações tecnológicas (“o mundo das Apps”), devem garantir que o profissional de saúde pode e deve ser o gestor de todo o processo que conduza a ganhos em saúde, alcançáveis se asmáticos esclarecidos e motivados seguirem as melhores recomendações médicas.

Boas leituras!

Mário Morais de Almeida

Interim Editor in Chief
Martin Ward Platt

Deputy Editors
Patrick Cartledge
(Commissioning)
Imti Choonara (Drug Therapy)
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)

Statistical Editor
Tim Cole

**Social Media and
Archimedes Editor**
Bob Phillips

Global Health Editor
Nick Brown

Images Editor
Mark Tighe

Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Karel Allegaert
Martin Bellman
Nick Brown
Frances Bu'lock
Tim Cheetham
David Cottrell
Jonathan Davis
Peter Davis
Eric Eichenwald
Andrew Ewer
Georgina Hall
Peter Hoyer
Rachel Kneen
Stephanie Läer
Vic Larcher
Claire Lemer
Donald Payne
Christian Poets
Colin Powell
John W Puntis
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Ann Stark
Robert Tasker
Paul Turner
Russell Viner
Colin Wallis

**Guidelines for Authors and
Reviewers**

Full instructions are available online at <http://adc.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>. Articles must be submitted electronically <http://submit-adc.bmj.com>. Authors retain copyright but are required to grant ADC an exclusive licence to publish <http://group.bmj.com/products/journals/instructions-for-authors/licence-forms>

Archives of Disease in Childhood focuses on all aspects of child health and disease from the perinatal period through adolescence

International Advisory Board

B R Agarwal (India)
Z Bhutta (Pakistan)
T F Boat (USA)
T F Fok (China)
G Greisen (Denmark)
U Heininger (Switzerland)
J Kovács (Hungary)
M Mather (UK)
F Oberklaid (Australia)
R S Oruamabo (Nigeria)
A Tenore (Italy)
A Thomas (UK)
C Verity (UK)
Y Yamashiro (Japan)

Statistical Advisors

Susan Charman
Mario Cortina Borja
Sarah Donegan
Sara Godward
Lindsay Gray
Katie Harron
Eirini Koutoumanou
Sarah Nolan
Snehal Pinto Pereira
Deborah Ridout
Andrea Sherriff
Catrin Tudur Smith
Angie Wade

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President,
Science & Research

RCPCH

Royal College of
Paediatrics and Child Health
Leading the way in Children's Health

The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

**Problem solving in clinical
practice**
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

Contact Details

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood
BMJ Publishing Group Ltd
BMA House, Tavistock Square
London, WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6909
E: info.adc@bmj.com

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

Supplement Enquiries

T: +44 (0)20 7383 6263
E: rsands@bmj.com

Subscriptions (except USA)

For all subscription enquiries and orders
T: +44 (0)20 7111 1105
<http://support.bmj.com>

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons
T: +44 (0)20 7383 6783
E: sfztsimmons@bmj.com
<http://group.bmj.com/advertising>

Online Advertising Sales

Marc Clifford
T: +44 (0)20 7383 6161
E: mclifford@bmj.com
<http://group.bmj.com/advertising>

Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)
T: +1 732 490 5530
E: jloughran@americanmedicalcomm

Author Reprints

Reprints Administrator
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

Nadia Gurney-Randall
T: +44 (0)20 8445 5825
M: 07866 262344
E: ngurneyrandall@bmj.com

Commercial Reprints (USA & Canada)

Ray Thibodeau
T: +1 267 895 1758 (toll free in the USA)
T: +1 215 933 8484 (outside the USA)
E: ray.thibodeau@contentednet.com

Royal College of Paediatrics and Child Health

5-11 Theobalds Road
London WC1X 8SH
T: +44 (0)20 7092 6000
E: enquiries@rcpch.ac.uk
www.rcpch.ac.uk

For all other Archives journal contacts
<http://adc.bmj.com/site/help/index.xhtml>

Don't wait to read the latest ADC articles

Most articles accepted for publication in ADC are published online well before they appear in a print issue

- Read the latest articles by following the Online First link at the top right of the homepage (adc.bmj.com)
- Sign up for an email alert to be notified when new content is added (adc.bmj.com/cgi/alerts/etoc)
- Comment on the articles in the ADC Blog (<http://blogs.bmj.com/adc/>)

Subscription Information

Archives of Disease in Childhood is published monthly plus *Fetal & Neonatal* Edition bimonthly and *Education & Practice* Edition bimonthly (subscribers receive all editions and supplements)

Institutional rates 2017

Print
£896; US\$1748; €1210

Online

Site licences are priced on FTE basis and allow access by the whole institution. Print is available for online subscribers; details available online at <http://group.bmj.com/subscribe?adc> or contact the Subscription Manager in the UK (see above right)

Personal rates 2017

Print (includes online access at no additional cost)
£409; US\$798; €553

Online only

£183; US\$357; €248

ISSN 0003-9888 (print); 1468-2044 (online)

Personal print or online only and institutional print subscriptions may be purchased online at <http://group.bmj.com/subscribe?adc> (payment by Visa/Mastercard only)

Residents of some EC countries must pay VAT; for details, call us or visit www.bmj.com/subscriptions/vatandpaymentinfo.dtl

Será que um regime alimentar saudável poderia atenuar o risco de DPOC nos fumadores?

Raphaëlle Varraso,^{1,2} Seif O Shaheen³

Que o teu remédio seja o teu alimento
e que o teu alimento seja o teu remédio.

Hipócrates

O fator de risco predominante de DPOC em países de rendimentos elevados é o tabagismo com cigarros,¹ mas nem todos os fumadores desenvolvem DPOC.² Formulou-se a hipótese de que um regime alimentar rico em antioxidantes poderá contrariar os nocivos efeitos oxidantes do tabagismo e, deste modo, prevenir a DPOC.³ Embora a maioria dos estudos que associaram os alimentos e nutrientes antioxidantes à DPOC tenham sido transversais,³ alguns estudos de coorte relataram igualmente associações entre um maior consumo e um declínio mais lento da função pulmonar ou uma menor incidência de DPOC.⁴⁻⁷

Na *Thorax*,⁸ utilizando dados longitudinais de 44 335 homens na Coorte de Homens Suecos, Kaluza *et al* investigaram a associação entre o consumo total de fruta e verduras e a DPOC incidente, segundo hábitos tabágicos. A DPOC foi determinada com base e em processos clínicos de doentes e registos de óbito. Resumidamente, após o ajuste para diversos potenciais confundidores, foi relatada uma associação negativa e significativa entre o consumo de fruta e verduras e o risco de DPOC. Este achado é consistente com um grande número de estudos transversais e com alguns estudos longitudinais que investigaram o papel desempenhado pelo consumo de fruta e verduras na etiologia das evoluções clínicas relacionadas com a DPOC. Analisar o potencial efeito modificador do tabagismo na associação alimentação/DPOC poderá ajudar a esclarecer o potencial papel causal da alimentação. Os autores relataram uma interação significativa entre o tabagismo e o consumo alimentar de fruta e verduras ricos em antioxidantes no risco de DPOC e demonstraram que as associações alimentares benéficas se limitavam a ex-fumadores e fumadores atuais. Estes resultados estão em sintonia com a hipótese de que os fumadores, que estão mais expostos a oxidantes, apresentam uma probabilidade

superior à dos indivíduos que nunca fumaram de colherem benefícios dos antioxidantes na alimentação. A sua interpretação foi de que os mecanismos patogénicos que conduzem à DPOC poderão ser diferentes nos indivíduos que nunca fumaram comparativamente com os que já fumaram, considerando os níveis diferentes de stresse oxidativo. Não é no entanto possível excluir a possibilidade de a associação entre os consumos alimentares e a DPOC em fumadores atuais e ex-fumadores ter resultado de uma confusão residual causada por tabagismo. Considerando que sabemos pouco sobre o que influencia a suscetibilidade ao tabagismo, teria sido interessante se os autores também tivessem apresentado «o outro lado da moeda», nomeadamente saber se os efeitos do tabagismo no risco de DPOC eram superiores nos indivíduos com um consumo reduzido de fruta e verduras e inferiores nos indivíduos com um maior consumo.

Os autores também investigaram a associação entre alimentos específicos e o risco de DPOC e relataram fortes associações negativas entre o consumo de maçãs, peras e verduras folhosas verdes e o risco de DPOC. Os achados para a fruta dura estão em sintonia com observações anteriores.^{5,7,9} Um ponto forte do artigo consistiu no facto de os autores terem derivado dois *scores* alimentares para avaliar a qualidade do regime alimentar, ajustando as análises para estes *scores* alimentares de modo a considerar todos os restantes fatores alimentares que poderão confundir a relação entre o consumo de fruta e verduras e a DPOC. Os autores puderam deste modo concluir que um consumo mais elevado de fruta e verduras era benéfico, independentemente de outros componentes de uma alimentação saudável/não saudável. Um enorme corpo de investigação em epidemiologia nutricional nas últimas décadas levou a um enfoque na qualidade do regime alimentar,¹⁰ tendo sido desenvolvidos vários *scores* alimentares — baseados em hipóteses prevaletentes e orientações sobre o papel da alimentação na prevenção das doenças — para avaliar os benefícios para a saúde de regimes alimentares específicos. Entre estes *scores* alimentares, relatou-se que a adesão ao recente Índice Alternativo de Alimentação Saudável 2010 (AHEI-2010), baseado em evidências, estaria associada a um menor risco de DPOC.¹¹ Em concordância com o *score* alimentar do AHEI-2010, investigadores da *Harvard Chan School of Public Health* propuseram o «prato de alimentação saudável» como orientação para criar refeições saudá-

veis e equilibradas, com um foco especial na qualidade do regime alimentar. A primeira mensagem deste «prato saudável» é que metade do nosso prato deverá ser ocupada por fruta e verduras, em consonância com o presente relato de Kaluza *et al*.⁸

Além do regime alimentar por si só, sugeriu-se também que o exercício físico e a composição corporal seriam fatores etiológicos para as doenças respiratórias. Evidentemente, estes fatores estão intrinsecamente ligados entre si. Uma vez que uma alimentação saudável (com elevado teor de fruta e verduras) está claramente associada a outros estilos de vida saudáveis, como os dados demonstram claramente, uma confusão residual das associações alimentares permanece uma possibilidade, mesmo após o ajuste para estes outros fatores de risco na forma como foram medidos. Estas inter-relações entre obesidade, regime alimentar e exercício físico geram desafios metodológicos em estudos epidemiológicos, mas estes podem agora ser analisados com novas abordagens no domínio da inferência causal.¹² Por exemplo, sublinhámos recentemente o papel provavelmente mediador do índice de massa corporal na associação alimentação/asma¹³ e o modo como as análises da mediação num contexto contrafactual poderão ajudar a desemaranhar efeitos diretos e indiretos. Outro desafio metodológico é-nos colocado pela confusão dependente do tempo; foi amplamente demonstrado que, na presença deste tipo de confusão, os métodos de análise *standard* poderão ser enviesados.¹² Em estudos epidemiológicos longitudinais, estas situações complexas de confusão dependente do tempo podem ser enfrentadas com abordagens como modelos estruturais marginais¹⁴ ou a fórmula g.¹⁵ A investigação futura sobre a alimentação e a DPOC deverá abordar estes desafios metodológicos e considerar as complexas inter-relações entre alimentação, composição corporal e exercício físico para retirar conclusões mais robustas.

No artigo de Kaluza *et al*,⁸ a utilização de registos suecos para morbilidade e mortalidade por DPOC é um potencial ponto forte que se prevê poder vir a conduzir a uma determinação completa dos casos diagnosticados, mas constitui também uma limitação, por dois motivos. Em primeiro lugar, ter por base o diagnóstico do médico poderá conduzir a um subdiagnóstico e a uma classificação incorreta da DPOC. Por exemplo, poderá verificar-se uma tendência preferencial para diagnosticar asma em vez de DPOC nos indivíduos que nunca fumaram. A definição preferencial e norma de ouro da DPOC nos estudos epidemiológicos baseia-se numa espirometria pós-broncodilatador objetiva.¹⁶ Em segundo lugar, a DPOC é atualmente reconhecida como uma síndrome

¹INSERM U1168, Aging and Chronic Diseases, Epidemiological and Public Health Approaches, Villejuif, France; ²UVSQ, UMR-S 1168, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France; ³Centre for Primary Care and Public Health, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

Correspondência para Dr Raphaëlle Varraso, INSERM U1168, Aging and Chronic Diseases, Epidemiological and Public Health Approaches, Villejuif 94807, France; raphaelle.varraso@inserm.fr

mais complexa, com comorbidades concomitantes, a chamada «comorbidoma».¹⁷ Tal como acontece com a asma, um novo desafio na DPOC consiste em identificar fenótipos relevantes e novos.¹⁸ Nos últimos anos, tem vindo a emergir um consenso no sentido de a asma e a DPOC se apresentarem frequentemente em sobreposição, sendo que a expressão «síndrome de sobreposição asma/DPOC» (ACOS) é cada vez mais aplicada à patologia em que uma pessoa apresenta características clínicas tanto da asma como da DPOC.¹⁹ Um dos principais obstáculos à compreensão das causas das doenças respiratórias e à melhoria do tratamento é a incapacidade de compreender os mecanismos subjacentes da doença em pessoas com diferentes fenótipos.²⁰ Um desafio para os estudos populacionais que visam a identificação de causas nutricionais para a DPOC ou a asma consiste em tentar centrar-se em grupos verdadeiramente homogêneos e não grupos de doentes heterogêneos com «DPOC» ou «asma», uma vez que é possível que a influência do regime alimentar varie entre estes diferentes fenótipos respiratórios. Embora o regime alimentar seja aparentemente um fator de risco para o início da DPOC quando encarada na sua globalidade, pouco se sabe sobre a sua associação a diferentes fenótipos de DPOC, à ACOS ou a exacerbações.

Apesar de os esforços no sentido de prevenir a DPOC deverem continuar a concentrar-se na cessação tabágica, estes recentes achados prospetivos sugerem que um regime alimentar saudável (e um consumo elevado de fruta e verduras em especial) poderá ter um potencial de prevenção da DPOC nos fumadores. Embora os puristas pudessem dizer que, considerando a elevada probabilidade de confusão nos estudos observacionais, deveríamos aguardar por evidências definitivas de um ensaio aleatorizado controlado para confirmar a causalidade, poderíamos argumentar que não se perde nada em agir desde já. Argumentaríamos que os médicos devem ponderar os potenciais benefícios de um regime alimentar saudável na promoção da saúde pulmonar e defenderíamos a otimização do consumo de fruta e verduras, especialmente nos fumadores que não conseguem cessar.

Conflitos de interesses Nada a declarar

Proveniência e revisão por pares Comissionado; revisão externa por pares.

Para citar Dickson Varraso R, Shaheen SO. Thorax 2017;72:491–492.

Recebido a 6 de dezembro de 2016

Revisto a 4 de janeiro de 2016

Aceite a 6 de janeiro de 2016

Publicado primeiro online a 27 de janeiro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207851>

Thorax 2017;72:491–492.

doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209608

REFERÊNCIAS

- Speizer FE, Tager IB. Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease. *Epidemiol Rev* 1979;1:124–42.
- Fletcher C, Peto R, Tinker R, et al. The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford; Oxford uni, 1976.
- Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health—feature review. *Nutrients* 2015;7:1618–43.
- Wald A, Tabak C, Smit H, et al. Diet and 20-year chronic obstructive pulmonary disease mortality in middle-aged men from three European countries. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:638–43.
- Miedema I, Feskens EJ, Heederik D, et al. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung diseases. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1993;138:37–45.
- Butler LM, Koh W-P, Lee H-P, et al. Dietary fiber and reduced cough with phlegm: a cohort study in Singapore. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:279–87.
- Butland BK, Fehily AM, Elwood PC. Diet, lung function, and lung function decline in a cohort of 2512 middle-aged men. *Thorax* 2000;55:102–8.
- Kaluza J, Larsson S, Orsini N, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of COPD: a prospective cohort study of men. *Thorax* 2017.
- Tabak C, Smit HA, Heederik D, et al. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGES study). *Clin Exp Allergy* 2001;31:747–55.
- Willett WC, Stampfer MJ. Current evidence on healthy eating. *Annu Rev Public Health* 2013;34:77–95.
- Varraso R, Chiuvè SE, Fung TT, et al. Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ* 2015;350:h286.
- Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000;11:550–60.
- Li Z, Rava M, Bédard A, et al. Cured meat intake is associated with worsening asthma symptoms. *Thorax*.
- Dumas O, Le Moual N, Siroux V, et al. Work related asthma. A causal analysis controlling the healthy worker effect. *Occup Environ Med* 2013;70:603–10.
- Bédard A, Serra-Pons I, Dumas O, et al. Time-dependent associations between body composition, physical activity and current asthma in women using marginal structural models. *Am J Epidemiol*. In press.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532–55.
- Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155–61.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598–604.
- Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–9.
- Gibson PG, McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015;70:683–91.

A sua editora de publicações médicas

Medjournal

Questionário

Especialidade:

Considera o conteúdo desta publicação relevante para si?

☐

Nada

☐

Pouco relevante

☐

Relevante

☐

Muito relevante

Que outros temas considera interessantes para a publicação?

A sua opinião é muito importante para nós. Responda por favor às questões, fotografe com o seu *smartphone* e envie-nos junto com as suas sugestões para geral@medjournal.pt

Garantimos que as mesmas serão tomadas em atenção em futuros números da publicação.

ARTIGO ORIGINAL

Desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico e nos intervalos de tempo no itinerário do cancro desde o primeiro sintoma até ao tratamento: revisão sistemática e meta-análise

Lynne F Forrest,^{1,2} Sarah Sowden,^{1,2} Greg Rubin,^{2,3} Martin White,^{1,4} Jean Adams⁴

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2016-209591>).

¹Institute of Health & Society, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

²Fuse, UKCRC Centre for Translational Research in Public Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

³Wolfson Research Institute, Durham University, Queen's Campus, Stockton on Tees, UK

⁴MRC Epidemiology Unit, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Cambridge Biomedicine Campus, Cambridge, UK

Correspondência para

Dr Lynne F Forrest,
Administrative Data Research
Centre Scotland, University
of Edinburgh, Edinburgh
Bioquarter, 9 Little France Road,
Edinburgh, EH16 4UX, UK;
Lynne.Forrest@ed.ac.uk

Recebido a 9 de junho de 2016
Revisto a 25 de agosto de 2016
Aceite a 1 de setembro de 2016
Publicado primeiro *online* a 28 de
setembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2016-209591>

RESUMO

O diagnóstico de cancro numa fase precoce aumenta a probabilidade de um tratamento curativo e de sobrevivência. Sugeriu-se que atrasos no itinerário entre o primeiro sintoma e o diagnóstico e o tratamento poderão apresentar padrões socioeconómicos e contribuir para diferenças socioeconómicas na receção de tratamento e na sobrevivência ao cancro. Esta revisão pretende avaliar as evidências publicadas de desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico de cancro do pulmão e no período de tempo passado no itinerário deste tipo de cancro. Pesquisou-se as bases de dados MEDLINE, EMBASE e CINAHL para encontrar estudos de coorte de adultos com diagnóstico primário de cancro do pulmão, cujo *endpoint* fosse o estágio aquando do diagnóstico ou o tempo passado dentro de um intervalo ao longo do itinerário de prestação de cuidados, ou uma medida substituta adequada, analisados segundo uma medida da posição socioeconómica. Realizou-se uma meta-análise quando existiam estudos com dados adequados. Dos 461 registos submetidos a triagem, 39 artigos foram incluídos na revisão (20 do Reino Unido) e sete numa meta-análise relativa ao estágio aquando do diagnóstico. Não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas no que toca ao estágio tardio aquando do diagnóstico no grupo mais desfavorecido, comparativamente com o grupo menos desfavorecido (OR=1,04, IC 95%=0,92 a 1,19). Não foram determinadas desigualdades socioeconómicas no intervalo do doente nem no tempo entre o diagnóstico e o tratamento. Pensa-se que as desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico constituem um importante fator para explicar as desigualdades ao nível da sobrevivência no cancro. Contudo, uma meta-análise para o cancro do pulmão não revelou desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico.

Número de registo do protocolo PROSPERO CRD 42014007145.

CONTEXTO

Os doentes com cancro e com diagnóstico numa fase precoce serão mais provavelmente adequados a receberem um tratamento potencialmente curativo, melhorando deste modo as suas probabilidades de sobrevivência. O tempo até ao diagnóstico e ao tratamento também foi associado a sobrevivência no cancro.¹ Atrasos poderão conduzir a um diagnóstico num estágio mais tardio da doença, conduzindo a mortes «potencialmente evitáveis». Para abordar este problema, foi lançada em Inglaterra a Iniciativa Nacional de Consciencialização e Diagnóstico Precoce, para promover a apresentação precoce dos doentes nos cuidados primários e melhorar

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Existem desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico de cancro do pulmão e no período de tempo passado no itinerário deste tipo de cancro desde o início dos sintomas até ao tratamento?

Que conclusão foi alcançada?

► Não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas no que toca ao estágio tardio aquando do diagnóstico no grupo mais desfavorecido, comparativamente com o grupo menos desfavorecido, nem de desigualdades nos intervalos do doente ou de tratamento, não se tendo observado um padrão consistente nos intervalos de diagnóstico ou de referenciação.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Pensa-se que as desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico constituem um importante fator para explicar as desigualdades ao nível da sobrevivência no cancro. Este é o primeiro estudo que explora sistematicamente as evidências de desigualdades no estágio aquando do diagnóstico de cancro do pulmão.

o reconhecimento e a referenciação do cancro pelos clínicos gerais (CG).²

O cancro do pulmão é o cancro mais frequente a nível mundial. Nos EUA e no Reino Unido, é o segundo cancro com maior incidência,^{3,4} bem como a causa mais frequente de mortalidade oncológica.^{4,5} No Reino Unido, menos de 10% dos doentes com diagnóstico de cancro sobrevivem 5 anos.⁶

Existe no Reino Unido um gradiente socioeconómico para a sobrevivência no cancro do pulmão⁷ que não se reflete totalmente no gradiente socioeconómico relativo à incidência. Uma revisão sistemática e uma meta-análise recentes⁸ demonstraram desigualdades socioeconómicas na receção de tratamento para o cancro do pulmão e existem algumas evidências de que desigualdades no tratamento poderão contribuir

Para citar: Forrest LF, Snowden S, Rubin G, et al Thorax 2017;72:430-436

para desigualdades socioeconómicas na sobrevivência ao cancro do pulmão.⁹⁻¹⁰ Sugeriu-se também que desigualdades no estágio aquando do diagnóstico e no tempo até ao diagnóstico e ao tratamento poderão contribuir para diferenças socioeconómicas ao nível da sobrevivência ao cancro.² Não foi no entanto efetuada uma análise sistemática para saber se existiam desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico e no tempo até ao tratamento relativamente ao cancro do pulmão e em que momento do itinerário entre o início dos sintomas e o tratamento poderão estas desigualdades surgir.

A presente revisão pretendeu investigar a eventual existência de desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico de cancro do pulmão, bem como na duração dos intervalos (doente, cuidados primários, referência, diagnóstico, tratamento) no itinerário de diagnóstico e tratamento.

MÉTODOS

Desenvolveu-se um protocolo, registado no PROSPERO¹¹ e publicado.¹² Recorreu-se a métodos sistemáticos para identificar estudos relevantes, avaliar a elegibilidade do estudo para inclusão e avaliar a qualidade do estudo. A revisão é relatada segundo as diretrizes para itens de relato preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹³ (ver anexo suplementar online S1 para consultar a lista de verificação PRISMA).

Estratégia de pesquisa

Realizou-se uma pesquisa para localizar todos os estudos publicados à data da pesquisa inicial (janeiro de 2014), com título e *abstract* publicados em inglês, que tivessem analisado diferenças, por posição socioeconómica (PSE), no estágio aquando do diagnóstico e nos intervalos de doente, cuidados primários, referência, diagnóstico e tratamento (e combinações dos mesmos) no itinerário de cuidados para o cancro do pulmão. As pesquisas foram executadas novamente em fevereiro de 2016, sendo que foram incluídos todos os estudos encontrados.

Um investigador (LFF) desenvolveu a estratégia de pesquisa (ver anexo suplementar online S2), a qual foi apurada com a ajuda de um Cientista da Informação e utilizada para pesquisar as bases de dados online MEDLINE, EMBASE e CINAHL. Os termos de pesquisa foram adaptados para as diferentes bases de dados. Identificaram-se estudos adicionais, analisando as listas de referências de todos os estudos incluídos e utilizando uma pesquisa de citações prospetiva para identificar estudos mais recentes que tivessem citado os estudos incluídos. Utilizou-se o *software EndNote X5* para gerir as referências.

Elegibilidade dos estudos

Os seguintes tipos de estudos foram considerados elegíveis para inclusão: estudos de coorte com participantes adultos com um diagnóstico primário de cancro do pulmão (carcinoma pulmonar de pequenas células ou carcinoma pulmonar de não pequenas células - ICD-10 C33, C34); publicados numa revista científica com revisão por pares até à data de execução da pesquisa e com o seguinte *endpoint*:

- Estádio aquando do diagnóstico ou estágio no início do tratamento¹⁴ (*endpoint* primário);
- OU tempo médio ou mediano dentro de um intervalo no itinerário desde o primeiro sintoma até ao tratamento (ou uma medida substituta adequada); OU a probabilidade (OR ou HR com IC de 95%) de um maior ou menor tempo dentro de um intervalo no itinerário (*endpoint* secundário);
- E no qual se tenha analisado a evolução clínica medindo a PSE (uma medida baseada no indivíduo ou numa área para medir privação, pobreza, rendimentos ou educação).

Definição de intervalo de tempo

Os seguintes quatro pontos temporais foram identificados como marcadores importantes no itinerário do cancro: data do primeiro sintoma, data da primeira apresentação a um profissional de saúde, data de referência para cuidados secundários/especializados e data de diagnóstico.¹⁵ Estes e outros pontos temporais, como a data da primeira investigação de cuidados secundários (especializados)/primeira consulta hospitalar (PCH) e data do primeiro tratamento podem ser utilizados para definir 15 intervalos de tempo intermédios (designados por T1-T15) no itinerário desde o primeiro sintoma até ao diagnóstico e tratamento.¹⁶

Estes intervalos de tempo podem ser categorizados da seguinte forma: intervalo do doente (tempo entre a data do primeiro sintoma e a data da primeira apresentação; T1); intervalo de cuidados primários (entre a data da primeira apresentação e a data da primeira referência para investigação; T6); intervalo de referência (entre a data da referência pelo CG e a primeira consulta ou investigação com um especialista; T10); intervalo de diagnóstico (entre a data da investigação de cuidados secundários e o diagnóstico T13) e intervalo de tratamento (entre o diagnóstico e o tratamento; T15)¹² e combinações dos mesmos.

As seguintes medidas foram incluídas como potenciais medidas substitutas da duração dos intervalos no itinerário: tipo de referência (urgente vs. rotina);¹⁷ apresentação de urgência;¹⁸ diagnóstico aquando da morte e número de consultas pré-referência.¹⁹

Definição dos estádios

O cancro do pulmão pode ser categorizado como I, II, III, IV, baseando-se a sua atribuição no sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase.²⁰ Os artigos que registavam desta forma o estágio aquando do diagnóstico ou o estágio no início do tratamento, ou como estágio precoce ou tardio, ou como local, regional e distante, foram considerados para inclusão na análise do estágio.

Seleção dos estudos e extração de dados

Os estudos obtidos através de pesquisas nas bases de dados foram avaliados de modo independente por dois investigadores (LFF e SS) em três fases: triagem por título, *abstract* e artigo integral, conforme descrito no protocolo.¹² Quaisquer discrepâncias em qualquer uma das fases de triagem foram resolvidas, em primeira instância, em diálogo entre os dois investigadores. Estava disponível um terceiro revisor (JA) para rever em regime independente o título, o *abstract* ou o artigo integral, se necessário.

LFF efetuou a extração dos dados utilizando um pro-forma baseado em trabalhos anteriores.⁸ Os dados de uma amostra aleatória de 10% dos artigos incluídos foram verificados por SS, selecionados por um gerador de números aleatórios.

A situação de seguro constitui um fator importante no que diz respeito ao acesso aos cuidados para o cancro do pulmão no sistema de saúde dos EUA²¹ pelo que poderá afetar os intervalos no itinerário de cuidados. Por conseguinte, à semelhança de uma revisão sistemática anterior no âmbito do cancro do pulmão,⁸ dividiu-se os estudos em três categorias: estudos realizados num sistema de saúde gratuito no ponto de acesso (sistema de saúde universal [SSU] semelhante ao do Reino Unido); estudos baseados num sistema de seguros (semelhante ao dos EUA); e estudos que incluíssem uma mistura de cuidados gratuitos e pagamento baseado em seguros sociais (alguns sistemas europeus).

Qualidade do estudo

Utilizou-se uma lista de verificação do estudo, adaptada de ferramentas de qualidade existentes,^{8,15} para dividir os estudos em

oito categorias de qualidade, sendo 1 a qualidade mínima e 8 a qualidade máxima (ver anexo suplementar *online* S3).

Os estudos de coorte que relatassem apenas uma análise univariada apresentam uma qualidade inferior no que toca à sua capacidade de controlo dos fatores confundidores. A meta-análise considerou apenas os estudos que realizaram uma análise multivariada (*scores* de qualidade 3-8).

Análise estatística

Todos os estudos que cumpriam os critérios de inclusão foram incluídos numa síntese narrativa. Os estudos foram analisados em três categorias: estágio aquando do diagnóstico, intervalo de tempo (com análises de subgrupo por intervalos intermédios) e medidas substitutas do intervalo de tempo.

Os estudos eram considerados elegíveis para inclusão na meta-análise se: tivesse sido realizada uma análise multivariada (e incluindo controlo para, no mínimo, idade e sexo como confundidores); tivessem sido calculados os OR/HR e IC de 95% de probabilidade de estágio mais precoce ou tardio aquando do diagnóstico ou mais ou menos tempo dentro de um intervalo do itinerário (ou medida substituta adequada) na PSE baixa comparativamente com PSE alta e se a PSE não tivesse sido ainda estratificada segundo outra variável. Eram efetuadas análises de subgrupo por categoria de sistema de saúde se estivessem disponíveis dois ou mais estudos equiparáveis por sistema.

Efetua-se uma meta-análise de efeitos aleatórios com estudos elegíveis utilizando o *Cochrane Collaboration Review Manager* 5.1. Logaritmos naturais dos OR e seus EP foram calculados para utilização em *forest plots*. Quando um estudo relatava a classe mais desfavorecida como comparador, eram calculados os OR inversos antes da meta-análise. Utilizou-se a estatística I^2 para avaliar a heterogeneidade.

Foram considerados para inclusão vários artigos que utilizavam dados de estudo idênticos ou sobrepostos. Foram efetuadas análises de sensibilidade para examinar o efeito de incluir nas meta-análises todos os estudos potencialmente elegíveis ou apenas estudos de elevada qualidade. Contudo, na meta-análise final foram incluídos apenas os dados do artigo

de melhor qualidade ou mais pormenorizado em cada grupo de estudo com sobreposição.

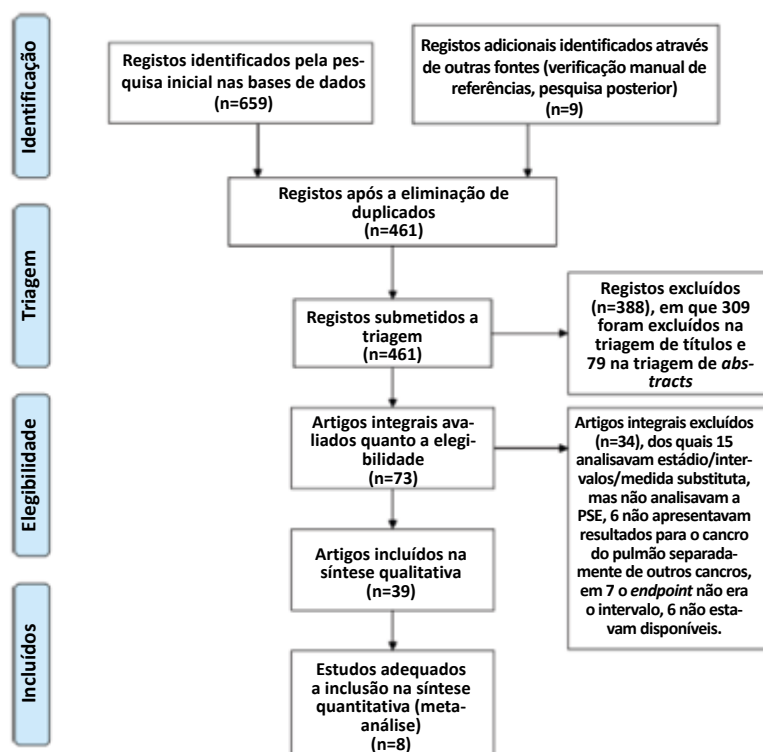
RESULTADOS

Um total de 39 artigos^{14 18 22-58} cumpria os critérios de inclusão (ver quadro suplementar *online* S1), os quais foram incluídos na revisão (fluxograma PRISMA, Figura 1). Vinte artigos utilizavam dados do Reino Unido, 10 dos EUA, 2 do Canadá, 2 da Dinamarca e 1 da Suécia, Austrália, Itália, Coreia e Nova Zelândia. Vinte e nove artigos utilizaram dados de sistemas de saúde gratuitos no ponto de acesso e 10 de sistemas baseados em seguros. Entre os 39 artigos, 23 analisavam o estágio aquando do diagnóstico, 12 analisavam intervalos de tempo (3 estudos abordavam tanto os intervalos como o estágio aquando do diagnóstico) e 8 examinaram potenciais medidas substitutas de atraso. Alguns estudos que analisavam o estágio aquando do diagnóstico eram adequados a uma meta-análise.

Estádio aquando do diagnóstico

Dos 23 estudos que analisaram desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico, 16 continham dados que não eram adequados a uma meta-análise (1 relatava OR, mas examinava as PSE subdivididas por etnia, 1 calculava OR univariadas e 14 não calculavam OR - 9 apresentavam taxas não ajustadas (5 com testes estatísticos) e 5 não apresentavam números (ver quadro suplementar *online* S4). Destes 16 estudos, 12 relatavam ou não apresentavam aparentemente qualquer associação e 3 relataram uma associação entre a PSE e o estágio aquando do diagnóstico, mas não todos na mesma direção. Um estudo escocês²⁸ determinou que as taxas de cancro de estágio precoce eram mais elevadas nos doentes mais desfavorecidos do que nos menos desfavorecidos. De modo similar, um estudo dos EUA⁵⁴ determinou que havia uma maior probabilidade de estágio avançado no diagnóstico em indivíduos com uma licenciatura do que em indivíduos sem um curso universitário, mas o rendimento não foi associado ao estágio. Contudo, pelo contrário, um outro estudo dos EUA³⁶ relatou que uma percentagem mais elevada de doentes mais desfavorecidos tinha recebido um diagnóstico de cancro de estágio mais avançado (mas não apresentaram números).

Figura 1 Fluxograma de itens de relato preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises.



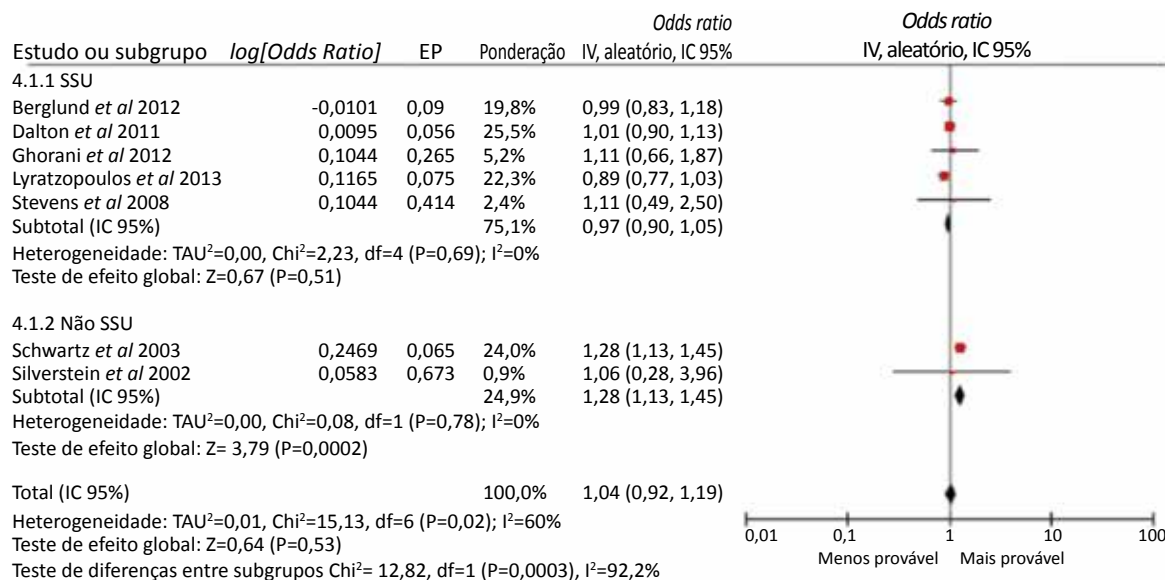


Figura 2 Probabilidade de estágio avançado aquando do diagnóstico no grupo com a posição socioeconómica mais baixa comparativamente com a mais alta, por sistema de saúde universal (SSU) e globalmente.

Oito estudos (nove *endpoints*) realizaram uma análise multivariada e examinaram a probabilidade (OR) de estágio mais tardio (ou mais precoce) aquando do diagnóstico através de um marcador da PSE, tendo assim sido considerados para meta-análise (ver quadro suplementar *online* S5). Destes estudos, dois analisaram a mesma população e um estudo analisou o mesmo *endpoint* utilizando duas medidas diferentes de PSE (educação e rendimentos). Foram selecionados sete estudos (sete *endpoints*) com populações não sobrepostas para a meta-análise final.

Globalmente, não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas no que toca ao estágio tardio aquando do diagnóstico no grupo mais desfavorecido, comparativamente com o grupo menos desfavorecido ($n=7$, $OR=1,04$, $IC\ 95\%=0,92$ a $1,19$) (Figura 2). Numa análise de subgrupo por sistema de saúde, embora não existissem evidências de diferenças por PSE nos SSU, surgiu alguma sugestão de que os doentes mais desfavorecidos se apresentariam mais provavelmente com cancro de estágio mais avançado em sistemas não SSU, apesar de só terem sido incluídos dois estudos. Análises de sensibilidade, incluindo todos os estudos com populações sobrepostas, utilizando uma medida de PSE diferente, ou diferentes combinações das mesmas, também não determinaram qualquer associação (ver anexo suplementar *online* S6).

Intervalos de tempo

Doze estudos analisaram desigualdades dentro de 8 dos 15 intervalos de tempo. Não se encontraram estudos que tivessem analisado os intervalos entre o início dos sintomas e a PCH (T3) ou o tratamento (T5) ou entre a apresentação do doente e a referência pelo CG, PCH, diagnóstico ou tratamento (T6-T9) ou entre a PCH e o tratamento (T14). A Figura 3 mostra os resultados resumidos dos intervalos e os resultados pormenorizados para cada intervalo são apresentados nos quadros suplementares *online* S7-S10.

Dois estudos analisaram o tempo desde o reconhecimento dos sintomas até à apresentação (T1 intervalo do doente). Em nenhum destes estudos a PSE foi associada à duração do intervalo do doente (ver quadro suplementar *online* S7). Os intervalos do primeiro sintoma até à referência pelo CG (T2) e até ao diagnóstico (T4) foram analisados num estudo e, uma vez mais, não foram determinadas desigualdades socioeconómicas nos intervalos de tempo (ver quadro suplementar *online* S7).

Dois estudos analisaram o intervalo de referência (T10). Um registou desigualdades socioeconómicas no tempo entre a

referência pelo CG até à PCH, sendo que havia menos probabilidade de os doentes mais desfavorecidos terem uma PCH no espaço de 14 dias após a referência, utilizando dados de registo de cancro. O outro utilizou dados de questionários fornecidos pelos doentes e não se determinou qualquer associação entre o intervalo de referência e a PSE (ver quadro suplementar *online* S8).

Quatro estudos (10 *endpoints*) analisaram o tempo entre a referência pelo CG e o diagnóstico (T11; ver quadro suplementar *online* S8). Num estudo, os indivíduos com um maior grau de educação (2 *endpoints*) apresentavam uma menor probabilidade de obter um diagnóstico retardado, mas não foi determinada qualquer associação com o rendimento (2 *endpoints*). O outro estudo de boa qualidade não revelou qualquer associação e os restantes dois estudos relataram apenas análises univariadas e não relataram claramente testes de significância estatística. Um destes estudos analisava em separado os dados dos doentes em estágio precoce e tardio da doença: os doentes em estágio precoce mais desfavorecidos apresentavam um tempo mais longo entre a referência e o diagnóstico comparativamente com os doentes menos desfavorecidos (32 dias comparados com 17, apesar de não terem sido descritos testes estatísticos formais). Não se registou qualquer diferença no tempo da referência até ao diagnóstico entre doentes mais ou menos desfavorecidos com doença de estágio tardio.

Dois estudos analisaram desigualdades socioeconómicas no tempo entre a referência pelo CG e o tratamento (T12), não se tendo observado qualquer desigualdade (ver quadro suplementar *online* S8).

Três estudos analisaram o tempo entre a PCH e o diagnóstico e nenhum determinou uma associação à PSE (T13; ver quadro suplementar *online* S9). Cinco estudos (oito *endpoints*) analisaram desigualdades socioeconómicas no tempo entre o diagnóstico e o tratamento (T15), mas não foram determinadas desigualdades no intervalo de tratamento (ver quadro suplementar *online* S10).

Outras medidas

Oito estudos analisaram as seguintes medidas que poderão ser consideradas consequências de atraso: apresentação aguda, internamento de urgência, número de consultas e diagnóstico aquando da morte. Era maior a probabilidade de os doentes mais desfavorecidos se apresentarem e serem internados numa situação de urgência, mas não foram determinadas desigualda-

	Intervalo	Início dos sintomas	Observado pela primeira vez nos cuidados primários	Referenciação para cuidados especializados	Observado pela primeira vez nos cuidados especializados	Diagnóstico	Tratamento	N.º de artigos (n.º de endpoints)	N.º de endpoints com associação significativa à duração dentro do intervalo (%)
T1	Doente (D)							2 (4)	0 (0)
T2	D+CP							1(1)	0 (0)
T3	D+CP+R							0	-
T4	D+CP+R+D							1 (1)	0 (0)
T5	D+CP+R+D+T							0	-
T6	Cuidados primários (CP)							0	-
T7	CP+R							0	-
T8	CP+R+D							0	-
T9	CP+R+D+T							0	-
T10	Referenciação (R)							(2)	1 (50)
T11	R+D							4 (10)	3 (30)
T12	R+D+T							2 (4)	0 (0)
T13	Diagnóstico (D)							3 (4)	0 (0)
T14	D+T							0	-
T15	Tratamento (T)							5 (8)	0 (0)

Figura 3 Resumo dos achados da revisão para cada intervalo.

des socioeconómicas no número de consultas nem no diagnóstico aquando da morte (ver quadro suplementar *online* S11).

DISCUSSÃO

Principais achados

Esta é a primeira revisão sistemática a explorar desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico e na duração dos intervalos no itinerário de diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão. Trinta e nove estudos cumpriam os critérios de inclusão, 23 analisavam o estágio aquando do diagnóstico (8 dos quais adequavam-se a uma meta-análise), 12 analisavam intervalos de tempo e 8 examinaram potenciais medidas substitutas de atraso. Não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas no estágio tardio aquando do diagnóstico no grupo mais desfavorecido, comparativamente com o grupo menos desfavorecido, tanto globalmente como em estudos de países com SSU. Encontraram-se no entanto evidências de uma maior probabilidade de os doentes mais desfavorecidos se apresentarem como casos urgentes. Surgiu alguma sugestão de desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico em estudos de países com sistemas não SSU, sendo que era mais provável os indivíduos de grupos mais desfavorecidos receberem um diagnóstico de estágio tardio comparativamente com os outros. Não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas nos intervalos do doente ou de tratamento, não se tendo observado um padrão consistente nos intervalos de diagnóstico ou de referenciação. Nenhum estudo analisou o intervalo de cuidados primários.

Interpretação dos resultados e comparação com achados anteriores

A cirurgia com intenção curativa é adequada apenas em doentes com cancro do pulmão em estágio precoce⁵⁹ e se houver uma maior probabilidade de os doentes com uma PSE mais baixa se apresentarem mais tarde e, na doença, em estágio mais tardio, isto poderá ajudar a explicar desigualdades socioeconómicas conhecidas na receção do tratamento para o cancro do pulmão.⁸ Contudo, nesta revisão, não se observou a apresentação com cancro do pulmão de estágio mais tardio em doentes mais desfavorecidos e, por conseguinte, as desigualdades no estágio aquando do diagnóstico não poderão explicar desigualdades na cirurgia. Esta ideia vai ao encontro dos resultados da nossa revisão das desigualdades socioeconómicas no tratamento do cancro do pulmão, em que a associação entre PSE e a receção de cirurgia era independente do estágio aquando do diagnóstico.

Quando se analisou a receção de tratamento em estudos apenas com doentes de estágio precoce, uma PSE baixa continuou associada a uma probabilidade reduzida de cirurgia.⁸

O atraso no diagnóstico foi identificado como um fator que contribui para uma pior sobrevivência dos doentes com cancro no Reino Unido comparativamente com a média europeia.² Contudo, o impacto do atraso sobre a sobrevivência no cancro do pulmão permanece por esclarecer⁶⁰ e alguns estudos sugerem que os indivíduos afetados por um menor atraso do sistema poderão apresentar uma pior sobrevivência no cancro do pulmão, uma vez que são clinicamente «mais doentes», com sintomas mais evidentes que conduzem a uma referenciação, diagnóstico e tratamento urgentes.¹ Demonstrou-se que os doentes mais desfavorecidos apresentam uma comorbilidade mais elevada.³⁴ Um estudo recente realizado no Reino Unido, que determinou que os doentes com cancro do pulmão com mal-estar clinicamente mais agravado eram referenciados, diagnosticados e tratados mais rapidamente, sugeria que este efeito de se «sentir doente mais depressa» poderá anular eficazmente os atrasos de cariz socioeconómico que, de outro modo, poderiam conduzir a intervalos mais longos para os doentes mais desfavorecidos.³⁴ Muito poucos dos estudos incluídos na presente revisão consideravam o estado de saúde do doente na análise dos intervalos de tempo e a ausência de um controlo para este importante confundidor poderá mascarar eventuais desigualdades que possam estar presentes.

Mais-valias e menos-valias da revisão e das evidências disponíveis

Nenhuma revisão anterior avaliou sistematicamente as desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico e nos intervalos de tempo do itinerário de cuidados oncológicos e poucos consideraram a equidade numa meta-análise. Efetuámos extensas pesquisas para identificar estudos na literatura publicada. Contudo, é possível que não tenhamos obtido todos os estudos relevantes.

Embora uma série de estudos tenha examinado o estágio no diagnóstico, muito poucos estudos com boa qualidade analisaram intervalos comparáveis no itinerário de diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão, o que significa que a meta-análise foi possível apenas para estudos que analisaram o estágio aquando do diagnóstico. Os estudos incluídos relatavam apenas dados observacionais. Foi questionada a adequabilidade da meta-análise a estudos observacionais, dado que pode gerar resultados precisos, mas espúrios.⁶¹ A heterogeneidade pode ser

considerada elevada se >50%.⁶² Foi considerada a heterogeneidade dos estudos. Foram efetuadas análises separadas por tipo de sistema de saúde, tendo-se constatado efeitos diferentes.

Havia uma sobreposição da população entre alguns conjuntos de dados. Tentámos incluir na meta-análise final apenas conjuntos de dados substancialmente sem sobreposições para garantir a independência dos resultados. Era necessário ajuizar qual o artigo com melhor qualidade e mais adequado a incluir, mas análises de sensibilidade com diferentes combinações de inclusão (ver anexo suplementar *online* a) não mudaram os achados globais, nem a inclusão de todos os estudos adequados, independentemente da sobreposição de população.

Nos estudos incluídos foi utilizada uma série de medidas de PSE diferentes. Estas medidas categorizam provavelmente pessoas diferentes, e proporções diferentes da população, nos grupos de doentes mais e menos desfavorecidos, o que significa que nem sempre se comparam populações semelhantes de estudo para estudo. Este é um problema reconhecido nas revisões de equidade.⁸ A maioria dos estudos no Reino Unido utiliza medidas do índice de carência para a PSE, ao passo que os estudos nos EUA assentam mais em medidas baseadas nos rendimentos. Todavia, em todos os casos incluídos, as medidas de PSE baseadas na zona eram frequentes. Estas poderão não refletir com precisão circunstâncias individuais⁶³, o que conduz a erros e a um possível enviesamento. Isto poderá significar que subestimámos a força da verdadeira associação entre a PSE e tanto o estágio como os intervalos. Muitos estudos incluídos utilizaram dados de coorte ou de registos oncológicos que não foram recolhidos especificamente para estudar as desigualdades socioeconómicas, o que significa que os autores dos estudos incluídos na revisão estavam a trabalhar com os melhores dados disponíveis para análise secundária. Deverá aplicar-se esforços para garantir que os estudos de coorte e os conjuntos de dados de registos oncológicos incluem marcadores de PSE ao nível do agregado familiar ou individual, a fim de facilitar análises futuras.

No Reino Unido, apenas cerca de 20% dos doentes recebem um diagnóstico numa fase precoce, pelo que a meta-análise poderá não ter a potência suficiente para detetar diferenças entre a apresentação num estágio precoce e tardio por PSE.

Para realizar a meta-análise, é necessário comparar a probabilidade de um estágio avançado aquando do diagnóstico nos grupos mais desfavorecidos comparativamente com os menos desfavorecidos. Isto simplifica necessariamente aquilo que pode ser uma relação complexa nos vários grupos de PSE. As OR utilizadas nas meta-análises não foram ajustadas consistentemente para as mesmas covariáveis. Procurámos, no entanto, ter este facto em consideração nos *scores* de qualidade e realizando análises de sensibilidade por subgrupo. A análise de apenas estudos de alta qualidade não alterou os achados, e o mesmo se pode dizer de outras análises de sensibilidade. Poderá ser útil desenvolver orientações claras sobre que variáveis deverão e não deverão ser alvo de ajuste em análises futuras, a fim de garantir a comparabilidade dos achados.

Dado não ter sido possível encontrar uma ferramenta adequada para avaliar a qualidade dos estudos de coorte que tivesse sido aplicada numa revisão anterior, criámos uma ferramenta própria. Aqui, adaptámos a ferramenta que tínhamos desenvolvido anteriormente⁸ para criar uma ferramenta única extremamente específica na deteção de enviesamentos no tipo de estudo incluído, considerando a representatividade da amostra, na medição de variáveis independentes e de *endpoint* e no ajuste de confundidores. É semelhante a uma ferramenta de lista de verificação de avaliação do enviesamento desenvolvida entretanto de modo independente por outro grupo de revisão que analisava o tempo até ao diagnóstico e ao tratamento no cancro.¹⁶

Muitos dos estudos incluídos na revisão narrativa não apresentavam uma qualidade elevada. Muitos estudos utilizaram dados de rotina baseados num registo de rotina rigoroso de datas e outros incluíam o autorrelato de intervalos de tempo, o qual pode sofrer de enviesamentos de memória. Existe a possibilidade de enviesamento, visto que os doentes mais debilitados podem ser menos propensos a ter registos de dados sobre o estágio. O «paradoxo do tempo de espera», segundo o qual os doentes com mais mal-estar progridem mais rapidamente no itinerário de cuidados, por aparentarem estar mais doentes¹, não foi devidamente considerado, podendo assim mascarar eventuais verdadeiras desigualdades socioeconómicas nos intervalos de tempo.³⁴ Esta não consideração deste aspeto constitui uma grande limitação nos estudos incluídos e dificulta a determinação de conclusões firmes. No futuro, os investigadores deverão incluir, por rotina, o ajuste para o estado de saúde do doente.

O enviesamento de publicação é uma possibilidade que tem de ser considerada em qualquer revisão sistemática, uma vez que poderá ser menos provável a publicação dos estudos que relatam achados nulos ou então, se forem publicados, poderá ser menos provável que relatem *endpoints* numéricos.⁶² Contudo, dado que a maioria dos resultados relatados para esta revisão corrobora a hipótese nula, a existência de resultados nulos adicionais que não tenham sido relatados não alteraria os achados.

Implicações no que toca às políticas e à prática clínica

Esta revisão não observou desigualdades no intervalo do doente (desde o reconhecimento dos sintomas até à apresentação) ou no estágio aquando do diagnóstico. Não existem atualmente evidências de que os doentes mais desfavorecidos esperem mais tempo para marcarem uma consulta ou de que se apresentem com cancro do pulmão de estágio mais tardio. Não há por conseguinte qualquer indicação de que as campanhas de melhoria do diagnóstico precoce devam ser orientadas para grupos socioeconómicos específicos. Pelo contrário, estas deverão ser orientadas para todas as pessoas com sintomas que possam ser indicativos de cancro do pulmão. Contudo, dado que os grupos mais desfavorecidos apresentam uma maior incidência de cancro do pulmão, poderá ainda assim ser prudente orientar campanhas para estes grupos.

Os resultados relativos aos intervalos de referência e de diagnóstico foram inconclusivos, mas houve alguma sugestão de desigualdades dentro destes intervalos. Tal poderá apontar para um enviesamento clínico segundo o qual, em países com sistemas de filtragem de doentes, os prestadores de cuidados primários poderão estar a referenciar mais ativamente os doentes mais afluentes. Em alternativa, a capacidade de o doente navegar no processo de referência poderá variar com a PSE.^{34 64}

Investigação futura

Apesar de a redução do tempo até ao diagnóstico e ao tratamento poder ter implicações psicológicas importantes para todos os doentes,¹⁶ não se encontraram evidências de desigualdades socioeconómicas no tempo até ao tratamento. Contudo, muitos estudos não consideraram fatores como o estágio do cancro e o estado de saúde. São necessários estudos de melhor qualidade que procurem superar o efeito de «doentes mais depressa», tomando em linha de conta o estado de saúde e analisando os doentes em estágio precoce em separado, a fim de determinar mais claramente se existem desigualdades.

Sugeriu-se que as desigualdades socioeconómicas no estado aquando do diagnóstico poderiam ser um importante fator para explicar as desigualdades de sobrevivência oncológica.² Na meta-análise realizada nesta revisão não foram, no entanto, observadas desigualdades socioeconómicas no estágio aquando do diagnóstico de cancro do pulmão em SSU, nem se registaram evidências válidas de desigualdades no tempo passado no itine-

rário de cuidados. A investigação anterior sugere que desigualdades socioeconômicas no tratamento do cancro do pulmão, e não tanto no tempo até ao tratamento, poderão ajudar a explicar desigualdades socioeconômicas na sobrevivência ao cancro do pulmão.¹⁰ É necessária uma investigação mais aprofundada dos fatores doente, tumor e sistema, que são determinantes importantes de desigualdades no tratamento.

CONCLUSÕES

Não existem evidências claras de desigualdades socioeconômicas no diagnóstico ou no tempo passado entre intervalos no percurso entre os sintomas e o tratamento, no caso do cancro do pulmão. Contudo, a qualidade das evidências disponíveis é significativamente limitada pela incapacidade de a maioria dos estudos efetuarem um ajuste para potenciais confundidores importantes. Os resultados desta revisão sugeririam que desigualdades no tempo até ao tratamento ou no estágio aquando do diagnóstico não refletirão provavelmente desigualdades socioeconômicas conhecidas na receção do tratamento para e na sobrevivência ao cancro do pulmão em SSU, mas poderão estar presentes em sistemas não SSU.

Twitter Seguir Lynne Forrest em @DrLynneForrest

Contribuições LFF: concepção e design, recolha e análise de dados, escrita do manuscrito e aprovação final do manuscrito. JA, MW e GR: design, revisão e aprovação final do manuscrito. SS: design, recolha de dados e análise, revisão crítica e aprovação final do manuscrito.

Financiamento A LFF foi financiada pelo Instituto de Saúde e Sociedade e pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Newcastle. A SS foi financiada pelo National Health Service através da Health Education North East. Quando este trabalho foi iniciado JA, MW e GR foram financiados em parte como membro da equipa (JA), diretor (MW) e Senior Investigador (GR) do Fuse, o Centro de Pesquisa Translacional em Saúde Pública (<http://www.fuse.ac.uk>). Atualmente, JA e MW são financiados pelo Centro de Dieta e Pesquisa de Atividades (CEDAR). Fuse e CEDAR são colaboradores do UK Clinical Research (UKCRC) Centros de Excelência em Pesquisa em Saúde Pública. Financiamento para o Fuse e a CEDAR da Fundação Britânica do Coração, Cancer Research UK, Economic and Social Research Council, Conselho de Pesquisa Médica, Instituto Nacional de Pesquisa de Saúde e Wellcome Trust, sob os auspícios do UKCRC, é gratificamente reconhecido. As opiniões expressas neste artigo não representam necessariamente aquelas dos financiadores ou UKCRC.

Conflitos de interesses Nada a declarar

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

REFERÊNCIAS

- Torrington ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer* 2013;49:2187–98.
- Richards MA. The national awareness and early diagnosis initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer* 2009;101:S1–4.
- Cancer Research UK. Cancer incidence: UK statistics. London: Cancer Research, 18 Dec 2013. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/>
- Hwylader NNA, Krapcho M, Neyman N, et al. KA SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations) National Cancer Institute. Bethesda, MD 2011. Based on November 2011 SEER data submission, posted to SEER website http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pop09/
- Cancer Research UK. Common cancers—UK mortality statistics. London: Cancer Research, 18 Dec 2013.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977–1010.
- Coleman MP, Rachet B, Woods LM, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. *Br J Cancer* 2004;90:1367–73.
- Forrest LF, Adams J, Wareham H, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer treatment: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001376.
- Forrest LF, White M, Rubin G, et al. The effect of socioeconomic inequalities in receipt of, and time to, treatment on socioeconomic inequalities in lung cancer survival: an observational, data-linkage study. *Lancet* 2013;382:S37.
- Forrest LF, White M, Rubin G, et al. The role of receipt and timeliness of treatment in socioeconomic inequalities in lung cancer survival: population-based, data linkage study. *Thorax* 2014;70:138–45.
- Forrest LF, Sowden S, Rubin G, et al. Socio-economic inequalities in patient, primary care, referral, diagnostic and treatment intervals on the lung cancer care pathway: Protocol for a systematic review and meta-analysis. 2014. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014007145
- Forrest LF, Sowden S, Rubin G, et al. Socio-economic inequalities in patient, primary care, referral, diagnostic, and treatment intervals on the lung cancer care pathway: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:30.
- Moher D, Liberati A, Tezlaiff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
- Lyratzopoulos G, Abel GA, Barbieri JM, et al. Variation in advanced stage at diagnosis of lung and female breast cancer in an English region 2006–2009. *Br J Cancer* 2012;106:1068–75.
- Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:1262–7.
- Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl 1):S92–107.
- Meechan D, Gildea C, Hollingworth L, et al. Variation in use of the 2-week referral pathway for suspected cancer: a cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract* 2012;62:e590–e7.
- McPhail S, Ellis-Brookes L, Shelton J, et al. Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer* 2013;109:2027–34.
- Lyratzopoulos G, Neal RD, Barbieri JM, et al. Variation in number of general practitioner consultations before hospital referral for cancer: findings from the 2010 National Cancer Patient Experience Survey in England. *Lancet Oncol* 2012;13:353–65.
- Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors. 5th edn. New York: John Wiley & Sons, 1997.
- Slatore CG, Au DH, Gould MK, on behalf of the American Thoracic Society Disparities in Healthcare G. An official American Thoracic Society Systematic Review: insurance status and disparities in lung cancer practices and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1195–205.
- Abel GA, Shelton J, Johnson S, et al. Cancer-specific variation in emergency presentation by sex, age and deprivation across 27 common and rarer cancers. *Br J Cancer* 2015;112:S129–36.
- Beckett P, Stanley R, Woolhouse I, et al. S92 Risk factors and outcome for emergency presentation in lung cancer patients [abstract]. *Thorax* 2012;67(Suppl 2):A45–A46. doi:10.1136/thorax-jnl-2012-202678.098
- Beckett P, Tata LJ, Hubbard RB. Risk factors and survival outcome for non-elective referral in non-small cell lung cancer patients—analysis based on The National Lung Cancer Audit. *Lung Cancer* 2014;83:396–400.
- Berglund A, Holmberg L, Tishelman C, et al. Social inequalities in non-small cell lung cancer management and survival: a population-based study in central Sweden. *Thorax* 2010;65:327–33.
- Berglund A, Lambe M, Lichtenberg M, et al. Social differences in lung cancer management and survival in South East England: a cohort study. *BMJ Open* 2012;2:pil: e001048.
- Booth CM, Li G, Zhang-Salmons J, et al. The impact of socioeconomic status on stage of cancer at diagnosis and survival: a population-based study in Ontario, Canada. *Cancer* 2010;116:4160–7.
- Brewster DH, Thomson CS, Hole DJ, et al. Relation between socioeconomic status and tumour stage in patients with breast, colorectal, ovarian, and lung cancer: results from four national, population based studies. *BMJ* 2001;322:830–1.
- Campbell NC, Elliott AM, Sharp L, et al. Impact of deprivation and rural residence on treatment of colorectal and lung cancer. *Br J Cancer* 2002;87:585–90.
- Cheyne L, Taylor A, Milton R, et al. Social deprivation does not affect lung cancer stage at presentation or disease outcome. *Lung Cancer* 2013;81:247–51.
- Dalton SO, Frederiksen BL, Jacobsen E, et al. Socioeconomic position, stage of lung cancer and time between referral and diagnosis in Denmark, 2001–2008. *Br J Cancer* 2011;105:1042–8.
- Deepak J, Gardner L, Mao L, et al. Socioeconomic disparities and the relationship between COPD and lung cancer. *CHEST* 2012;142(4_MeetingAbstracts):620A-A.
- Forrest LF. Intervention-generated inequalities in lung cancer care. Newcastle upon Tyne: Newcastle University, 2013.
- Forrest LF, Adams J, White M, et al. Factors associated with timeliness of post-primary care referral, diagnosis and treatment for lung cancer: population-based, data-linkage study. *Br J Cancer* 2014;111:1843–51.
- Ghorani E, O'Leary B, Asif K, et al. P168 Factors associated with advanced stage lung cancer at diagnosis—a retrospective cohort study [abstract]. *Thorax* 2012;67 (Suppl 2):A135–A136.
- Gong G, Belasco E, Hargrave KA, et al. Determinants of delayed detection of cancers in Texas counties in the United States of America. *Int J Equity Health* 2012;11:29.
- Haas JS, Earle CC, Orav JE, et al. Racial segregation and disparities in cancer stage for seniors. *J Gen Intern Med* 2008;23:699–705.
- Halpern MT, Holden DJ. Disparities in timeliness of care for U.S. Medicare patients diagnosed with cancer. *Current Oncol* 2012;19:e404–13.
- Hui AC, Vinod SK, Jalaludin BB, et al. Socio-economic status and patterns of care in lung cancer. *Aust N Z J Public Health* 2005;29:372–7.
- Johnson AM, Hines RB, Johnson Iii JA, et al. Treatment and survival disparities in lung cancer: the effect of social environment and place of residence. *Lung Cancer* 2014;83:401–7.
- Jones AP, Haynes R, Sauerzapf V, et al. Geographical access to healthcare in Northern England and post-mortem diagnosis of cancer. *J Public Health (Oxf)* 2010;32:532–7.
- Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, et al. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2013;24:843–50.
- Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg R, et al. Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients. *J Community Health* 1990;15:253–66.
- Neal RD, Algar VL. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the “National Survey of NHS Patients: Cancer”. *Br J Cancer* 2005;92:1971–5.
- Niu X, Pawlish KS, Roche LM. Cancer survival disparities by race/ethnicity and socioeconomic status in New Jersey. *J Health Care Poor Underserved* 2010;21:144–60.
- Pagano E, Filippini C, Di Cuozzo D, et al. Factors affecting pattern of care and survival in a population-based cohort of non-small-cell lung cancer incident cases. *Cancer Epidemiol* 2010;34:483–9.
- Pollock AM, Vickers N. Deprivation and emergency admissions for cancers of colorectum, lung, and breast in south east England: ecological study. *BMJ* 1998;317:245–52.
- Raine R, Wong W, Scholes S, et al. Social variations in access to hospital care for patients with colorectal, breast, and lung cancer between 1999 and 2006: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ* 2010;340:b5479.
- Saint-Jacques N, Rayson D, Al-Fayea T, et al. Waiting times in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008;3:865–70.
- Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003;14:761–6.
- Shin D, Cho J, Kim S, et al. Delay to curative surgery greater than 12 weeks is associated with increased mortality in patients with colorectal and breast cancer but not lung or thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2468–76.
- Silverstein MD, Nietert PJ, Ye X, et al. Access to care and stage at diagnosis for patients with lung cancer and esophageal cancer: analysis of the Savannah River Region Information System cancer registry data. *South Med J* 2002;95:900–8.
- Smith SM, Campbell NC, MacLeod U, et al. Factors contributing to the time taken to consult with symptoms of lung cancer: a cross-sectional study. *Thorax* 2009;64:523–31.
- Slatore CG, Gould MK, Au DH, et al. Lung cancer stage at diagnosis: Individual associations in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. *BMC Cancer* 2011;11:1–7.
- Starr LK, Osler M, Steding-Jessen M, et al. Socioeconomic position and surgery for early-stage non-small-cell lung cancer: a population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2013;79:262–9.
- Stevens W, Stevens G, Kolbe J, et al. Ethnic differences in the management of lung cancer in New Zealand. *J Thorac Oncol* 2008;3:237–44.
- Tweed C, Farley J, Horst JVD, et al. P169 Investigating the impact of social deprivation in lung cancer patients in North Glasgow. *Thorax* 2012;67(Suppl 2):A136.
- Yorio JT, Xie Y, Yan J, et al. Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity? *J Thorac Oncol* 2009;4:1322–30.
- NICE. Clinical Guideline 121 Lung cancer: diagnosis and management. London: NICE, 2011.
- Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. *Acta Oncologica* 2002;41:147–52.
- Egger M, Schneider M, Smith GD. Meta-analysis Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;316:140–4.
- Higgins J, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5.0.2). The Cochrane Collaboration, 2008.
- Adams J, Ryan V, White M. How accurate are Townsend deprivation scores as predictors of self-reported health? A comparison with individual level data. *J Public Health* 2005;27:101–6.
- Rubin G, Berendsen A, Crawford SM, et al. The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol* 2015;16:1231–72.

ARTIGO ORIGINAL

STAAR: ensaio aleatorizado controlado de monitorização eletrónica da adesão ao tratamento, com alarmes-lem-brete e *feedback* para melhorar as evoluções clínicas em crianças asmáticas

Robert W Morton,^{1,2} Heather E Elphick,^{1,2} Alan S Rigby,³ William J Daw,^{1,2} David A King,¹ Laurie J Smith,² Mark L Everard⁴

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208171>).

¹Academic Unit of Child Health, University of Sheffield, Sheffield, South Yorkshire, UK

²Department of Respiratory Medicine, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, South Yorkshire, UK

³Hull York Medical School, University of Hull, Hull, Yorkshire, UK

⁴School of Paediatrics and Child Health, Princess Margaret Hospital University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia

Correspondência para

Dr Robert W Morton, Sheffield Children's Hospital, Western Bank, Sheffield, South Yorkshire S10 2TH, UK; rwmmorton99@gmail.com

Recebido a 8 de dezembro de 2015

Revisto a 28 de junho de 2016

Aceite a 6 de outubro de 2016

Publicado primeiro *online* a 4 de novembro de 2016

RESUMO

Contexto A adesão subótima ao tratamento com esteroides inalados é frequente em crianças asmáticas e está associada a um insuficiente controlo da doença, a uma qualidade de vida reduzida e mesmo a morte. Estudos anteriores que recorreram ao *feedback* de dados de adesão monitorizados eletronicamente demonstraram uma melhoria da adesão, mas não um impacto significativo nas evoluções clínicas. O objetivo deste estudo foi o de determinar se a introdução desta abordagem na prática de rotina resultaria em melhores evoluções clínicas.

Métodos Crianças asmáticas dos 6 aos 16 anos de idade foram aleatorizadas para intervenção ativa, que consistia na monitorização eletrónica da adesão ao tratamento, com alarmes-lem-brete, juntamente com *feedback* na clínica relativamente à utilização de corticosteroides inalados (ICS) ou ao braço de tratamento habitual, apenas com monitorização da adesão. Todas as crianças apresentavam um controlo insuficiente da asma no início do estudo, estavam a tomar ICS e agonistas β de longa ação. Os indivíduos foram observados em clínicas de rotina a cada 3 meses, durante 1 ano. O *endpoint* primário era o score no Questionário de Controlo da Asma (ACQ, *Asthma Control Questionnaire*). Os *endpoints* secundários incluíam a adesão ao tratamento e marcadores de morbilidade na asma.

Resultados 77 de 90 crianças concluíram o estudo (39 intervenções, 38 controlos). A adesão no grupo de intervenção foi de 70% vs. 49% no grupo de controlo ($p \leq 0,001$). Não se registou uma diferença significativa na variação no ACQ, mas as crianças do grupo de intervenção necessitaram de significativamente menos cursos de esteroides orais ($p = 0,008$) e menos internamentos hospitalares ($p \leq 0,001$).

Conclusões Os resultados indicam que a monitorização eletrónica da adesão ao tratamento com *feedback* trará provavelmente benefícios significativos na gestão de rotina de indivíduos asmáticos com controlo insuficiente da doença.

Número de registo do ensaio. NCT02451709; antes dos resultados.

INTRODUÇÃO

A adesão ao tratamento com esteroides inalados é muitas vezes subótima em crianças asmáticas, conduzindo a um controlo insuficiente da doença,¹ a uma maior necessidade de esteroides orais² e a uma pior função pulmonar.³ Gera-se assim uma maior utilização de cuidados de saúde e um aumento dos custos associados.⁴ Recentemente, a *National Review of Asthma Deaths in the UK* relatou que a má adesão ao tratamento estava associada a 34% das mortes por asma, realçando a relevância deste problema.⁵

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A monitorização eletrónica da adesão ao tratamento com *feedback* e alarmes conseguirá melhorar as evoluções clínicas em crianças com asma insuficientemente controlada?

Que conclusão foi alcançada?

► A monitorização eletrónica com *feedback* e alarmes melhorou a adesão, reduziu os internamentos hospitalares e a necessidade de cursos de esteroides orais.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo fornece as primeiras evidências inequívocas de que a monitorização da adesão ao tratamento com *feedback* pode ter um impacto em evoluções clínicas importantes, quando utilizada na gestão de crianças asmáticas com controlo insuficiente da doença.

Grandes estudos com populações de adultos e estudos pediátricos de menor dimensão demonstraram que são necessárias taxas de adesão de 75%-80% para melhorar significativamente o controlo da asma.⁶⁻⁸ Contudo, quando medida objetivamente, a taxa média de adesão em crianças asmáticas é de cerca de 50%, algo inferior a este nível terapêutico desejável.⁹

Medições subjetivas e indiretas da adesão ao tratamento revelaram uma sobrestimativa das taxas, dado que os doentes querem veicular uma boa imagem ao médico assistente - o enviesamento de conveniência social.¹⁰⁻¹¹ Dispositivos eletrónicos de monitorização (DEM) registam as taxas de adesão, anotando a data e a hora exatas em que um inalador é acionado, sendo que os dispositivos modernos deram provas de serem extremamente precisos e fiáveis em contexto clínico.¹² A monitorização permite identificar obstáculos intencionais à adesão, como perceções negativas da doença ou crenças relativamente à medicação, e abordá-las com um diálogo regular e aberto.¹³⁻¹⁵ Alarmes-lem-brete integrados nos dispositivos permitem abordar os obstáculos práticos não intencionais, como simplesmente esquecer-se de tomar a medicação.¹⁶

Devido ao seu custo, a *British Thoracic Society* (BTS) questionou a viabilidade dos DEM fora

Para citar: Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, Thorax 2017;72:347-354.

de um contexto de investigação¹⁷ e o *The National Institute for Health and Care Excellence* recomendou a realização de estudos adicionais para investigar a sua utilização clínica.¹⁸

Um estudo australiano demonstrou que a adesão das crianças aumentava quando eram fornecidos dados eletrónicos, apesar de não ter potência suficiente para mostrar qualquer melhoria nas evoluções clínicas.¹⁹ Um estudo recente na Nova Zelândia melhorou o controlo da asma relatado pelo doente a curto prazo utilizando monitorização eletrónica, mas sem *feedback* nem alarmes-lembrete.²⁰ Todavia, o estudo envolvia o exame aos doentes fora do contexto clínico a cada 2 meses, utilizou monitorização encoberta, e não teve qualquer efeito nas evoluções clínicas objetivas.

Para determinar se se observavam benefícios clinicamente relevantes num contexto clínico de rotina com a utilização de monitorização eletrónica, realizámos um estudo em que crianças com asma insuficientemente controlada foram aleatorizadas para a utilização de alarmes-lembrete e *feedback* ou para os cuidados de rotina. Formulámos a hipótese de que, ao abordar os obstáculos intencionais e não intencionais à adesão, as taxas de adesão aumentariam até um nível necessário para melhorar o controlo da asma e as evoluções clínicas.

MÉTODOS

O *STudy of Asthma Adherence Reminders* foi um ensaio aleatorizado multicêntrico controlado, aberto e com grupos paralelos com uma taxa de distribuição de 1:1. Obteve-se o consentimento informado dos pais/cuidadores de todos os participantes e a aprovação ética do estudo foi concedida pela Comissão de Ética na Investigação de South Yorkshire, com a referência 13/YH/0289. O protocolo foi registado em ClinicalTrials.gov com o número NCT02451709.

Participantes e contexto

Foram rastreadas quanto a elegibilidade para o estudo crianças com asma diagnosticada por um médico, dos 6 aos 16 anos de idade, que eram acompanhadas em clínicas hospitalares de Sheffield ou Rotherham. Os participantes tinham de estar a tomar regularmente esteroides inalados, sem alteração da medicação no mês anterior e apresentar um *score* no Questionário de Controlo da Asma (ACQ, *Asthma Control Questionnaire*) de pelo menos 1.5, indicando um controlo insuficiente da asma.²¹ Foram excluídos os participantes que não falassem inglês ou que apresentassem outra doença crónica significativa. Os DEM disponíveis para este ensaio eram compatíveis apenas com os inaladores Seretide e Symbicort. Por conseguinte, todos os participantes estavam no nível 3 segundo a BTS no início do ensaio.

Intervenções

Antes da aleatorização, um enfermeiro especializado em asma verificou a técnica de utilização de inalador de todos os participantes, tendo-lhes sido fornecida uma sessão de educação sobre a asma, realçando a importância de tomar esteroides inalados regularmente. Todos os participantes foram examinados na respetiva clínica de acompanhamento de rotina da asma a cada três meses e todas as decisões de tratamento eram tomadas pela equipa clínica. Um elemento da equipa do estudo fazia *download* dos dados do DEM em cada consulta.

Grupo de intervenção

Fixou-se um DEM disponível no mercado ao inalador regular dos participantes do grupo de intervenção. Os «Smartinhalers» e «Smartturbos» são fabricados pela Adherium (Auckland, Nova Zelândia) (Figura 1). Ostentam uma marca de segurança CE e são validados para monitorização da adesão na asma.¹² Os participantes foram informados de que os dispositivos registam a data e a hora de todas as ativações do inalador. Nas consultas na clínica, os dados de adesão dos 3 meses anteriores eram



Figura 1 Monitores eletrónicos da adesão «Smartturbos» e «Smarttrack». Adherium, Nova Zelândia.

transferidos para o sítio web <http://www.smartinhailerlive.com>, que os apresentava então graficamente. Estes dados eram analisados com o doente e o pai/cuidador (Figura 2). Falava-se abertamente, e sem juízos de valor, sobre a taxa de adesão, os obstáculos identificados e, se necessário, eram traçadas estratégias individuais de melhoria. Os dispositivos eram configurados para emitir alarmes-lembrete (música ou ruídos distintivos), sendo acordadas horas diferentes para os dias de semana e os fins-de-semana. Os alarmes soavam durante 5 segundos, a cada minuto, durante 15 minutos (ou até ao dispositivo ser acionado) caso o inalador não tivesse sido acionado nas 6 horas anteriores à hora definida. Os dispositivos eram bloqueados para impedir a sua manipulação. Em cada consulta do estudo, as horas eram analisadas e, se necessário, alteradas.

Grupo de controlo

Os participantes de controlo tinham os mesmos DEM fixados ao inalador habitual, foram igualmente informados de que os dispositivos monitorizavam a frequência de utilização dos inaladores, mas estes dados não eram analisados. Os participantes eram seguidos na sua clínica de acompanhamento da asma de rotina e os dados eram transferidos, mas não analisados. Os alarmes eram desativados e os dispositivos bloqueados.

Endpoint primário

O *endpoint* primário do estudo foi a variação do *score* ACQ aos 3, 6, 9 e 12 meses. Este questionário foi validado para utilização em crianças dos 6 aos 16 anos.²² Integra valores gerados por seis perguntas clínicas relacionadas com sintomas na semana anterior e um valor relacionado com a FEV₁% prevista, de modo a gerar um *score* de 0-6. O *score* apresenta uma relação inversamente proporcional com o controlo da asma, sendo que um *score* elevado indica um controlo insuficiente.

Endpoints secundários

Os *endpoints* secundários no início do estudo e em cada consulta eram a FEV₁%,²³ o número de consultas de clínica geral (CG)/no serviço de urgência (SU) não programadas devido a asma desde a última consulta (conforme relatado pelos pais), o número de cursos orais necessários, o número de dias de ausência na escola devido a asma, a utilização de agonistas β na semana anterior e nível BTS de terapêutica para a asma. A qualidade de vida foi medida com o Mini-Questionário Pediátrico de Avaliação da Qualidade de Vida (mini PAQLQ, *Mini Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*).²⁴ A taxa de adesão foi calculada para cada período de 3 meses, para as doses da manhã e da tarde, e foi registada sob a forma de percentagem. Esta foi calculada como o número de doses efetivamente tomadas/número de doses prescritas × 100. Foi estabelecido um limite máximo de 100% para a adesão diária, a fim de evitar valores falsamente aumentados devido a dose excessiva. O valor

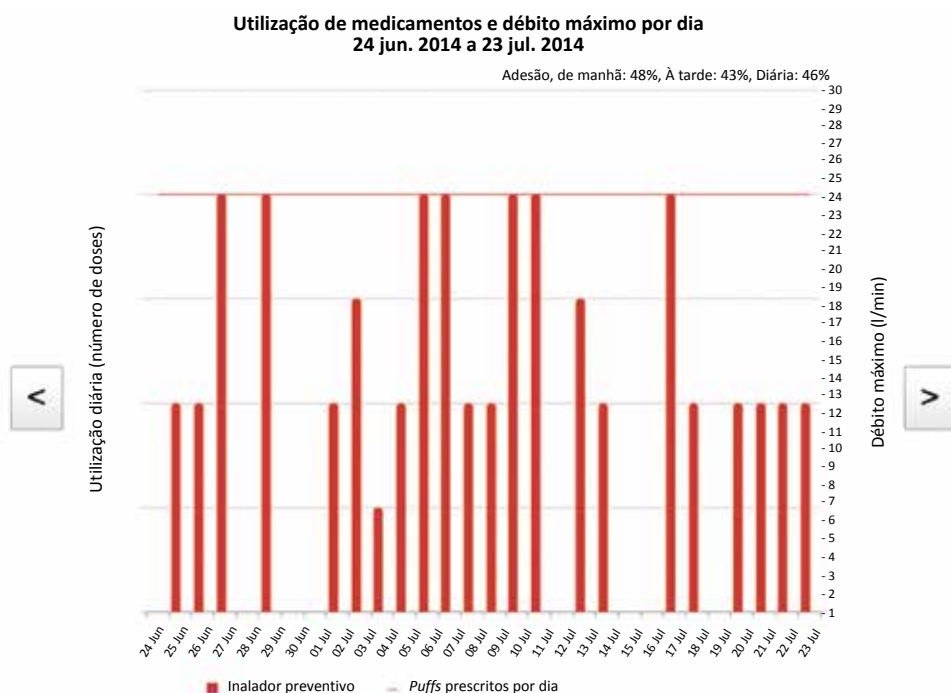


Figura 2 Gráfico de análise da adesão retirado de <http://www.smartinhalyzerlive.com>. O eixo das ordenadas apresenta o número de doses diárias tomadas, enquanto a data é apresentada no eixo das abscissas. Neste exemplo, o participante recebeu uma prescrição de quatro doses na primeira data, mas tomou apenas duas.

trimestral global era uma média de cada % diária. As crenças dos pais acerca dos esteroides inalados e as suas percepções da asma foram registadas no início do estudo e após 12 meses, usando o Questionário relativo a Crenças sobre Medicamentos (BMQ, *Beliefs about Medicines Questionnaire*) e o Questionário Abreviado sobre Percepções de Doença (IPQ, *Illness Perceptions Questionnaire*).^{25 26}

Dimensão da amostra

A dimensão da amostra foi calculada com a análise de medições repetidas para quatro consultas de seguimento. A Diferença Mínima Clinicamente Importante (DMCI) para o ACQ é de 0,5.²² Utilizando uma tabela de análise de medições repetidas, calculámos, para uma significância de 5% ($\alpha=0,05$) e uma potência de 80%, com uma correlação de medição repetida de 0,4, que $n=76$.²⁷ Para permitir uma taxa de desgaste de 15%, visámos o recrutamento de 90 participantes no estudo.

Aleatorização

Os participantes foram distribuídos por aleatorização cruzada, com uma distribuição de 1:1 criada a partir de uma sequência numérica gerada aleatoriamente por computador. A atribuição dos indivíduos envolveu um telefonema para o detentor independente do código de aleatorização.

Ocultação

Dada a natureza da intervenção, nem os participantes nem a equipa do estudo foram sujeitos a ocultação. No grupo de intervenção, os dados de adesão eram disponibilizados aos médicos, caso estes os solicitassem, mas não no grupo de controlo.

Análise estatística

O ACQ e a FEV₁% foram comparados estatisticamente, mediante duas abordagens. Em primeiro lugar, calculando uma diferença emparelhada entre 12 meses e o início do estudo, para cada grupo em separado. A «diferença da diferença» entre tratamentos foi comparada com um teste t independente. Calculou-se um IC de 95%. Em segundo lugar, calculou-se uma área sob a curva (AUC, *area under the curve*) para cada grupo e determinou-se a diferença intergrupos através de um teste t independente. A AUC é

um valor médio ponderado por tempo.²⁸ Pressupôs-se um nível arbitrário de 5% de diferença estatística (dois fatores). As taxas de incidentes foram estimadas por regressão de Poisson e comparadas por rácios de taxas de incidentes (RTI). Confirmou-se a presunção da regressão de Poisson (média=variância). Os dados com distribuição contínua foram resumidos pela mediana (quartis); dados categóricos por n (%). Realizou-se uma análise de sensibilidade para o *endpoint* primário (ACQ), utilizando imputação múltipla. A abordagem utilizada é descrita em pormenor no Anexo 1 suplementar *online*, com gráficos que demonstram os padrões de dados em falta. Para a análise dos dados, utilizou-se o pacote informático de estatística «Stata».

RESULTADOS

Foram recrutadas noventa crianças (81 Sheffield, 9 Rotherham) entre outubro de 2013 e agosto de 2014, a Figura 3 mostra o fluxograma destes participantes.

Características no início do estudo

O Quadro 1 apresenta as características demográficas.

Endpoint primário

O ACQ diminuiu em ambos os grupos entre o início do estudo e a consulta aos 3 meses. Desceu 1.0 no grupo de controlo e 0.9 no grupo de intervenção ($p=0,35$), sendo que ambos excederam significativamente a DMCI de 0,5 para as alterações nos *scores* ACQ.²² Esta melhoria manteve-se até aos 12 meses em ambos os braços de tratamento (Figura 4). Após 12 meses, não se observavam diferenças significativas entre os dois grupos, tanto para a variação média relativamente ao início do estudo (Quadro 2) como para as AUC (Quadro 3). As trajetórias individuais dos participantes no que toca ao ACQ ao longo das consultas do estudo são apresentadas no Anexo 1 suplementar *online* (Figura A3).

Endpoints secundários

A adesão média ao longo do período de 12 meses no grupo de intervenção foi de 70% vs. 49% no grupo de controlo ($p\leq 0,001$). O grupo de intervenção manteve taxas de adesão médias e medianas mais elevadas no período de 12 meses, ao passo que

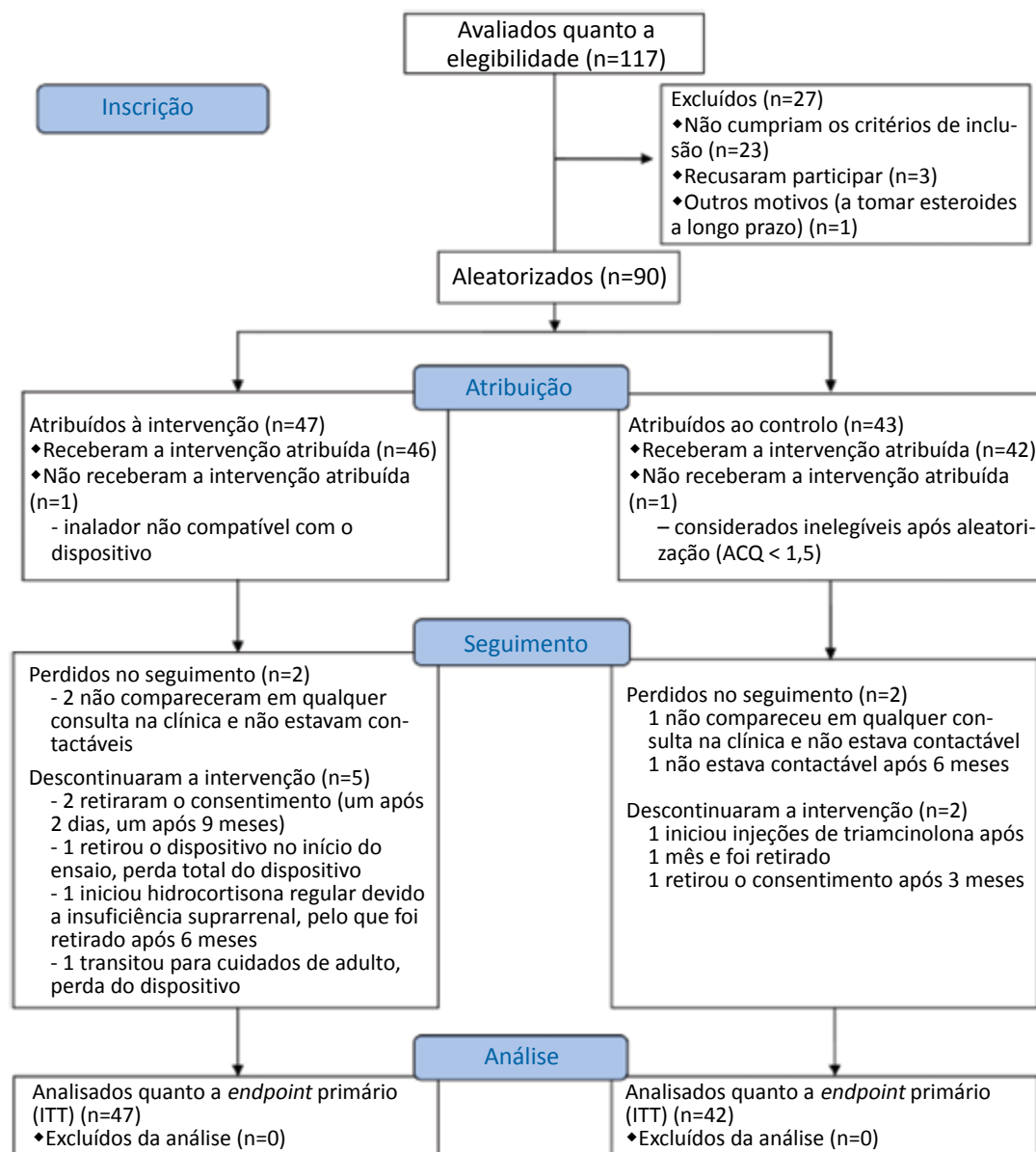


Figura 3 Fluxograma do CONSORT 2010 mostrando a evolução dos participantes ao longo do ensaio. ACQ, Questionário de Controlo da Asma (*Asthma Control Questionnaire*); ITT, intenção de tratar.

estas diminuíram ao longo do tempo no grupo de controlo (Figura 5). Vinte participantes do grupo de intervenção e seis do grupo de controlo tiveram uma taxa de adesão média de >80% no período de 12 meses. Quatro participantes do grupo de intervenção e 11 do grupo de controlo tinham taxas <30%.

O Quadro 4 apresenta as taxas de acontecimentos. A média (DP) de dias no estudo foi de 351 (117) dias para o grupo de intervenção e 358 (101) dias para o grupo de controlo. A Figura 6 mostra os momentos de toma de esteroides orais de recurso necessários ao longo do estudo.

Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos quanto à utilização de agonistas β de curta ação, à variação no estádio BTS e aos *scores* mini PAQLQ, BMQ ou IPQ. A FEV₁% melhorou em ambos os braços de tratamento, sem diferença significativa entre tratamentos aos 12 meses, comparativamente com o início do estudo (Quadro 2). A dose média (DP) de corticosteroides inalados equivalente a beclometasona no final do estudo foi de 673 (303) μ g no grupo de intervenção e 767 (369) μ g no grupo de controlo.

Consultas na clínica

Os doentes não compareceram (DNC) ou cancelaram 143 consultas marcadas (73 intervenções, 66 controlos). As consultas foram remarcadas, mas, quando tal não era possível,

realizaram-se 35 consultas de estudo não clínicas (15 intervenções, 20 controlos). Na sequência destas consultas de estudo em falta, apenas 41% dos participantes do grupo de intervenção receberam *feedback* em todos os três pontos temporais (3, 6 e 9 meses). Os dados em falta quanto a ACQ e adesão são apresentados sob a forma de tabela no Anexo 1 suplementar online.

Problemas com os monitores eletrónicos de adesão

O Quadro 5 apresenta a frequência de dispositivos perdidos, esquecidos ou estragados. Os dados em falta relativos a dispositivos esquecidos foram transferidos numa consulta clínica posterior. Os motivos indicados para os dispositivos se terem estragado (apenas relatados ou efetivamente estragados) incluíam perda/esgotamento da bateria, queda ao chão, queda em líquido, alarmes não eram acionados, alarmes não paravam, ecrãs a «descascar».

DISCUSSÃO

A utilização da monitorização eletrónica da adesão com *feedback* e alarmes regulares por crianças com controlo insuficiente da asma gerou taxas de adesão significativamente superiores, as quais se mantiveram ao longo de 12 meses. Esta melhoria foi associada a uma diminuição significativa do número de exacer-

Quadro 1 Dados no início do estudo

	Grupo de intervenção (n=47)	Grupo de controlo (n=42)
Idade (anos)	10,4 (2,9)	10,2 (2,9)
Sexo masculino	28 (60%)	22 (52%)
ACQ	2,5 (0,8)	2,3 (0,7)
FEV ₁ %	87,2 (14,9)	88,0 (13,4)
PQL	4,3 (1,5)	4,6 (1,2)
Dose de ICS	697,9 (348,6)	664,3 (280,1)
BTS	3,5 (0,6)	3,4 (0,5)
Proporção BTS ≥4	51%	43%
Consultas CG/SU	1,9 (2,2)	2,1 (2,0)
Agonista β	2,5 (1,3)	2,3 (1,3)
Faltas em dias de escola	3,5 (4,4)	3,8 (5,7)
Esteroides orais	1,2 (1,8)	1,2 (1,3)
Internamentos hospitalares	0,3 (0,6)	0,2 (0,6)
Score BMQ	2,5 (0,5)	2,6 (0,4)
Score IPQ	5,6 (1,3)	5,3 (0,9)
Etnia BB	30 (64%)	24 (57%)
NA	3 (6%)	6 (14%)
PB	11 (23%)	11 (26%)
IB	0 (0%)	1 (2%)
OA	1 (2%)	0 (0%)
NC	2 (4%)	0 (0%)
Tempo até ao diagnóstico de asma (anos)	6,0 (3,7)	6,7 (3,7)

Os dados são médias (DP) ou n (%). Cálculos sujeitos a erros de arredondamento. Consultas CG/SU, faltas em dias de escola, esteroides orais necessários e internamentos hospitalares são acontecimentos relatados pelos pais ao longo dos 3 meses anteriores. ACQ, Questionário de Controlo da Asma (*Asthma Control Questionnaire*); BB, branco britânico; BMQ, Questionário relativo a Crenças sobre Medicamentos (*Beliefs about Medicines Questionnaire*); BTS, *British Thoracic Society*; dose de ICS, dose de corticosteroide inalado (equivalente a beclometasona); IB, indiano britânico; IPQ, Questionário sobre Percepções de Doença (*Illness Perceptions Questionnaire*); NA, negro africano; NC, negro caribenho; OA, outro asiático; PB, paquistanês britânico; PQL, Questionário Pediátrico de Avaliação da Qualidade de Vida (*Paediatric Quality of Life Questionnaire*); utilização de agonistas β - score na pergunta do ACQ; FEV₁ %, FEV₁ % prevista.

bações que exigiram um curso de esteroides orais ou internamento hospitalar. Este foi o primeiro estudo que, tanto quanto é do nosso conhecimento, demonstrou que alarmes regulares e o *feedback* de dados eletrónicos de adesão têm um efeito significativo numa série de evoluções clinicamente relevantes. É importante notar que a intervenção foi integrada nos cuidados clínicos de rotina e que os benefícios foram sustentados ao longo do período de estudo de 12 meses. O controlo da asma relatado pelos doentes melhorou significativamente em ambos os grupos, sendo a variação consideravelmente superior à diferença mínima importante de 0,5. Não se registou uma diferença significativa na variação no ACQ entre os grupos.

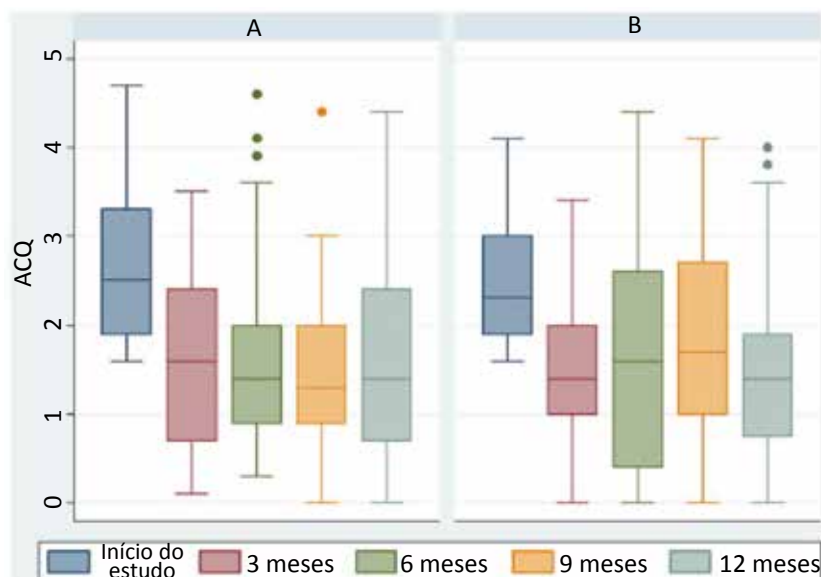
Estudos anteriores com esta abordagem demonstraram igualmente uma maior adesão mediante a utilização de lem-

brete, com ou sem *feedback*, mas não conseguiram demonstrar uma diferença significativa nas evoluções clínicas. Estes estudos envolviam variavelmente indivíduos relativamente bem controlados e que aderiam ao tratamento,²⁹ indivíduos com asma relativamente ligeira geridos na comunidade³⁰ ou tinham uma dimensão demasiado reduzida para demonstrarem uma diferença significativa.¹⁹ Neste estudo, todos os indivíduos tinham um «controlo insuficiente da asma» (ACQ ≥1.5), pelo que se verificava possivelmente um maior potencial de impacto do que os incluídos em estudos anteriores. Os nossos resultados são consistentes com os de Williams *et al.*,⁶ que, num estudo com 298 adultos asmáticos, determinou que os doentes com uma adesão superior a 75%, conforme avaliada com base em registos das farmácias, apresentavam uma probabilidade significativamente inferior de necessitarem de uma consulta de urgência, de um curso de esteroides orais ou de um internamento hospitalar.

Os resultados deste estudo sugerem que esta abordagem será provavelmente benéfica se for introduzida nos cuidados clínicos de rotina, pelo menos nas crianças com um controlo insuficiente da asma. É provável que a intervenção tenha resultado numa redução global dos custos com saúde, considerando que a maioria dos custos diretos associados à asma são imputáveis a internamentos hospitalares ou exacerbações que exigem intervenção.³¹ Neste estudo, a taxa de hospitalização foi cinco vezes superior no grupo de controlo, apesar de os sintomas relatados pelos doentes terem sido similares. Daqui resulta um valor aproximado de prevenção de 12 hospitalizações no período de 1 ano entre os 47 indivíduos do grupo de intervenção, o que produz um valor aproximado 3,25 relativamente ao número a tratar. Aparentemente, esta abordagem implicará uma economia de custos, mesmo aos preços atuais (£120 por dispositivo). A BTS questionou a utilidade desta abordagem devido ao custo elevado dos dispositivos, mas a sua introdução na prática de rotina reduziria o preço unitário, dado que promoveria a concorrência e a inovação.

A adesão no grupo de controlo desceu progressivamente ao longo do ano, o que é consistente com os resultados de estudos anteriores.^{29-30,32} Com 49%, a adesão mediana foi similar ao valor de 53% da nossa análise de 18 estudos anteriores que utilizaram monitores eletrónicos para quantificar as taxas de adesão em crianças.⁹ Pelo contrário, o grupo de intervenção manteve um nível de adesão significativamente superior ao longo de todo o estudo, o que foi associado a melhorias substanciais nas evoluções clínicas. Enquanto ambos os grupos necessitaram de menos cursos de esteroides orais durante o estudo, comparativamente com as taxas no início do estudo, foram necessários significativamente mais cursos no grupo de controlo em todo

Figura 4 Diagrama em caixa de bigodes que mostra os scores medianos no Questionário de Controlo da Asma (ACQ) ao longo do tempo, para os grupos A (intervenção) e B (controlo).



Quadro 2 Medidas da evolução clínica para ACQ e FEV₁ %

Evolução clínica	Intervenção - início do estudo	Intervenção - 12 meses	Diferença média emparelhada	Controlo - início do estudo	Controlo - 12 meses	Diferença média emparelhada	Diferença da diferença	IC 95%	Valor de p
ACQ	2,65 (0,12)	1,58 (0,19)	-1,14 (0,21)	2,47 (0,12)	1,50 (1,07)	-0,95 (0,77)	-0,18 (0,28)	-0,76 a 0,38	0,51
FEV ₁ %	87,23 (2,77)	91,37 (1,33)	3,00 (1,67)	88,00 (1,07)	88,97 (2,55)	1,54 (2,18)	1,45 (3,68)	-4,00 a 6,91	0,59

Os dados são médias (EPM entre parêntesis)

ACQ, Questionário de Controlo da Asma (*Asthma Control Questionnaire*).

Quadro 3 Comparação de áreas sob a curva para o ACQ

Intervenção	Controlo	Diferença	IC 95%	Valor de p
1,7 (0,13)	1,6 (0,14)	0,09 (0,18)	(-0,26 a 0,45)	0,52

ACQ, Questionário de Controlo da Asma (*Asthma Control Questionnaire*).

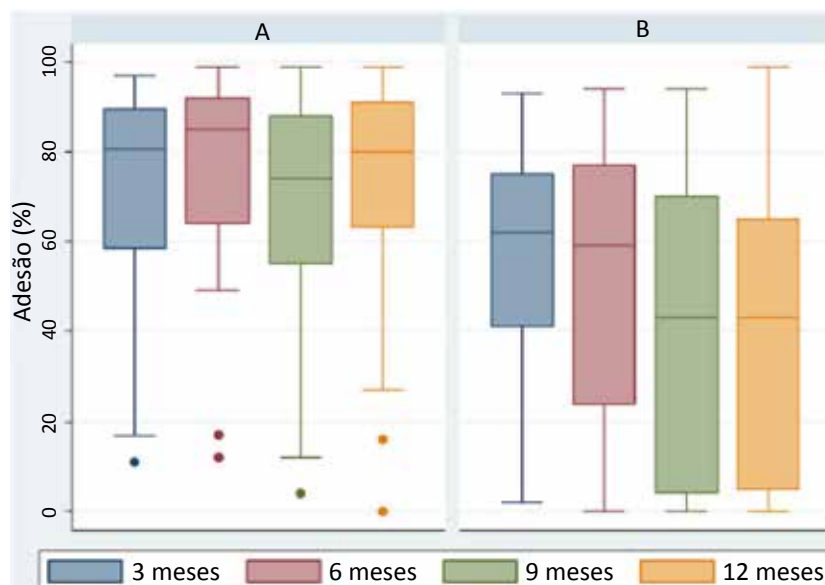
esse período. Esta diferença entre grupos foi mais acentuada aos 9 e 12 meses, sendo que as taxas aumentaram no grupo de controlo no segundo semestre (Figura 6). Observaram-se padrões semelhantes de aumento das taxas no grupo de controlo no segundo semestre no que toca aos internamentos hospitalares, às faltas em dias de escola e às consultas CG/SU. Isto sugeriria que o benefício desta intervenção se manteria por um período prolongado, mantendo taxas de adesão superiores com o *feedback* e as conversas regulares.

Permanece por esclarecer qual a componente da intervenção com maior impacto. Um estudo anterior concluiu que a simples aplicação de lembretes pode ter um impacto na adesão, mas tratou-se aqui de um grupo auto-selecionado de indivíduos adultos bem controlados com uma adesão média elevada (74%) no grupo de controlo.³⁰ É provável que o *feedback* neste estudo tenha desempenhado um papel muito importante na manutenção de taxas de adesão superiores, já que outros estudos que utilizaram apenas lembretes registaram uma redução da adesão ao longo do tempo.^{20,29} Burgess *et al*¹⁹ relataram igualmente melhorias sustentadas ao longo do tempo através de *feedback*, embora o estudo só tenha durado 4 meses e os indivíduos fossem acompanhados a cada 4 semanas. O facto de dispormos de dados eletrónicos precisos que podiam ser discutidos com a família parece ter facilitado uma conversa aberta e honesta sobre a adesão e sobre os obstáculos que se lhes deparam, conduzindo ao desenvolvimento de soluções práticas. Foi possível utilizar a conveniência social de forma positiva para influenciar o comportamento de toma de medicação. Contudo, para alguns participantes, as intervenções não pareceram afetar a adesão e registou-se um número desproporcionado de doentes

deste grupo que relatou dispositivos estragados ou perdidos. Esta abordagem poderá não abordar integralmente a questão da não adesão intencional, mas ajuda a confirmar o problema, caso os dispositivos se mantenham operacionais.

Sustentando o argumento de que o *feedback* e a discussão são importantes, temos os resultados de um estudo recente que demonstrou que, em 220 crianças, apesar da melhoria do controlo da asma relatado pelas mesmas, a monitorização eletrónica e os alarmes não tiveram qualquer efeito em evoluções clínicas objetivas.²⁰ Os indivíduos foram examinados fora da clínica a cada 2 meses, durante 6 meses, registando-se uma diminuição da adesão em cada ponto temporal, em ambos os grupos, conduzindo possivelmente ao desaparecimento do impacto inicial sobre as exacerbações após 2 meses. É importante registar que os participantes não receberam qualquer *feedback* direto, o que impedia a oportunidade de se iniciar um diálogo aberto. Além do mais, recorreu-se a uma monitorização encoberta da adesão, uma abordagem que não pode ser recomendada na prática de rotina.

Por necessidade, este foi um estudo aberto. O risco de introduzir um enviesamento accidental foi minimizado garantindo que ambos os grupos eram submetidos ao mesmo número de consultas na clínica (136 intervenções, 124 controlos) e garantindo que a gestão clínica ficava a cargo dos médicos assistentes habituais dos doentes. Os participantes de controlo estavam cientes de que a sua adesão estava a ser monitorizada num ensaio clínico e as maiores taxas de adesão observadas aos 3 meses poderão dever-se a esse facto.³³ É possível que a verdadeira adesão fosse inferior no grupo de intervenção do que a registada, uma vez que os dispositivos (e todos os DEM atualmente disponíveis) registavam unicamente os acionamentos, sem qualquer garantia de que a medicação era efetivamente inalada. Os dispositivos futuros irão provavelmente resolver este problema, detetando a inalação com termístores ou outros monitores do fluxo aéreo, uma abordagem utilizada com êxito nos monitores eletrónicos da frequência respiratória.³⁴

Figura 5 Diagrama em caixa de bigodes que mostra as taxas de adesão medianas para os grupos A (intervenção) e B (controlo).

Quadro 4 Taxas de incidentes para evoluções clínicas

Característica	Taxa de acontecimentos (por 100 dias-criança)		Valor de p	RTI	IC 95%
	Intervenção	Controlo			
Consultas CG/SU (n=193)	0,582	0,650	0,316	1,15	0,83 a 1,63
Dias de falta à escola devido a asma (n=462)	1,365	1,606	0,1	1,16	0,97 a 1,39
Cursos de esteroides orais (n=156)	0,411	0,676	0,008	1,53	1,11 a 2,11
Internamentos hospitalares (n=20)	0,0254	0,129	<0,001	4,38	1,46 a 12,13

n=número total de acontecimentos no estudo, relatados pelos pais.
Exemplo de interpretação: é 53% mais provável a prescrição de esteroides aos controlos do que aos doentes do grupo de intervenção.
ACQ, Questionário de Controlo da Asma (*Asthma Control Questionnaire*); SU, serviço de urgência; CG, clínico geral; RTI, rácio de taxa de incidentes.

A ausência de diferença no ACQ nos dois grupos apesar das diferenças aparentemente significativas nas taxas de adesão é consistente com os resultados relatados noutros estudos.²⁹⁻³⁰ De modo idêntico, estudos recentes baseados na comunidade relataram uma dissociação entre os sintomas relatados pelos doentes e outras evoluções clínicas, como as exacerbações.³⁰ Tal deve-se possivelmente ao facto de o *score* ACQ ser uma medida subjetiva. Um diálogo aberto e honesto, promovido por conversas sobre a adesão, poderá ter levado as crianças a serem mais sinceras acerca da gravidade dos seus sintomas, no grupo de intervenção. Pelo contrário, as respostas dos indivíduos de controlo poderão ter sido mais reservadas, com negação de sintomas, como acontece na prática clínica *standard*, em especial no caso dos adolescentes.³⁶ Além do mais, os doentes que sabiam ter uma fraca adesão poderão ter minimizado a comunicação de sintomas.¹³ Os *scores* ACQ e a FEV₁% poderão também refletir influências de curto prazo, como a utilização recente de esteroides orais, o que foi significativamente mais frequente no grupo de controlo. A falta de uma diferença significativa na FEV₁% entre os grupos e a débil correlação com exacerbações poderá dever-se ao facto de a FEV₁% ser uma forma imprecisa de classificar a gravidade da asma em crianças.³⁷

Este estudo foi concebido como um estudo pragmático em que as crianças asmáticas continuavam os cuidados habituais, com ou sem a intervenção. Registou-se uma taxa elevada de participantes que cancelaram consultas ou que simplesmente não compareceram. Tal parece refletir a atitude de muitos doentes e suas famílias, que nem sempre consideram a asma uma doença relevante. A taxa global de não comparência neste estudo foi de 20% (71/360 consultas, 38 grupo A, 33 grupo B), o que é equiparável a uma taxa de 12% em clínicas de doenças respiratórias de Sheffield. Isto poderá revelar uma relutância em comparecer na consulta, se o participante tiver sentido que a

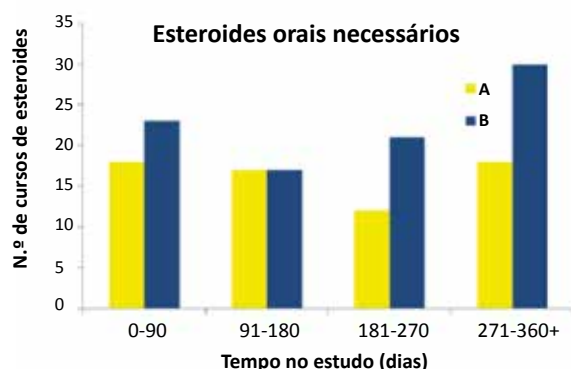


Figura 6 Gráfico de barras que mostra o número de cursos de esteroides orais em diferentes períodos ao longo do estudo, para os grupos A (intervenção) e B (controlo). Grupo A: total de 65 cursos; grupo B: total de 91 cursos.

Quadro 5 Dispositivos estragados, esquecidos e perdidos

	Intervenção (47 participantes)	Controlo (42 participantes)
Dispositivo indicado como «estragado» pela criança	23 (50%)	8 (19%)
Dispositivos estragados e sem possibilidade de reparação (quando inspecionados pela equipa do estudo, exigindo dispositivo de substituição)	17 (37%)	2 (5%)
Participante esqueceu-se de trazer dispositivo para a clínica	10 (22%)	18 (43%)
Perda total do dispositivo	5 (11%)	2 (5%)

equipa do estudo ou o progenitor o julgariam ou responsabilizariam por uma reduzida adesão. Em alternativa, devido ao seu melhor estado clínico (revelado por um melhor ACQ), os participantes poderão ter faltado a consultas por se terem sentido melhor, que é um motivo frequente para a não comparência.³⁸

Relacionados com este problema, estavam os níveis elevados de dispositivos comunicados como «estragados». Patel *et al* relataram uma taxa de avaria de 1,9% e uma taxa de perda de 3,5% dos Smartinhalers ao avaliar 2642 monitores num estudo sobre adultos.¹² As nossas taxas de avarias e perda foram muito superiores (35% e 8%, respetivamente), o que sugere que alguns dos dispositivos se estragaram ou perderam deliberadamente. As taxas mais elevadas no grupo de intervenção (50% estragados, 11% perdidos) sugerem que haverá uma maior probabilidade de as crianças estragarem ou perderem o dispositivo quando a adesão está a ser abertamente monitorizada. A nova geração de dispositivos proporciona a possibilidade de *upload* automático dos dados através de *smartphones*, pelo que é possível monitorizar a adesão em tempo real, conferindo assim vantagens significativas em termos de logística e de oportunidade de influenciar comportamentos. Estas taxas elevadas de dispositivos estragados poderão sugerir que os participantes não apreciaram esta abordagem. Contudo, os dispositivos foram bem recebidos e foram alvo de comentários positivos, sendo que a maioria dos participantes pediu para manter o dispositivo após o período do estudo. Um estudo qualitativo recente que investigou as opiniões dos jovens quanto à monitorização e ao *feedback* eletrónicos com estes dispositivos Smartinhaler indicou igualmente opiniões positivas, concluindo que se trata de uma intervenção apreciada, tanto pelos adolescentes como pelos pais.³⁹

Em suma, estes dados indicam que é possível derivar benefícios clínicos significativos da monitorização eletrónica da adesão com *feedback* e alarmes. Uma melhoria sustentada das taxas de adesão foi associada a um menor número de cursos de esteroides orais necessários e de internamentos hospitalares quando utilizados numa população de crianças com controlo insuficiente da asma tratadas com uma terapêutica combinada.

Twitter Seguir David King em @davidking83

Agradecimentos Gostáramos de agradecer ao Drs Sonal Kansra, Kelechi Ugona, Ruth O'Reilly e Ben Bradbrook por acomodarem o estudo da asma na sua prática clínicas. Gostáramos de agradecer às enfermeiras respiratórias especializadas Moira Gibbons, Nichola Butler, Anita Critchlow, Emma Sheppard e Bridget Howe pela sua ajuda em facilitar as visitas de estudo na clínica. Gostáramos de agradecer as vias respiratórias dos fisiologistas Karen O'Donnell e Royston Andrew para executar a função pulmonar nos participantes. Gostáramos de agradecer ao nosso farmacêutico independente Jayne Clements para realizar a randomização. Finalmente, gostaríamos de agradecer a Alexandra Spooner e a todos os outros funcionários em P & D no Sheffield Children's Hospital para a implementação do estudo.

Contribuições RWM escreveu o protocolo para o estudo, solicitado e garantido a aprovação ética para o estudo. Solicitou e obteve financiamento para o estudo. Ele recrutou participantes, realizou visitas de estudo, registou os resultados, escreveu e ditou o manuscrito. HEE ajudou a escrever o protocolo, ajudou a solicitar financiamento, supervisionou a implementação do estudo e ajudou a escrever e a editar o manuscrito. A ASR ajudou a escrever o protocolo, realizou toda a análise estatística para o estudo e ajudou a escrever e a editar o manuscrito. WJD realizou visitas de estudo e ajudou a editar o manuscrito. DAK ajudou a solicitar aprovação ética, ajudou a aplicar o financiamento, recrutamento de participantes, realização de visitas de estudo e ajudaram a editar o manuscrito. LJS

registrou e analisou a função pulmonar para todos os participantes no estudo e ajudou a editar o manuscrito. MLE inventou o conceito de estudo, escreveu o protocolo e ajudou a escrever e a editar o manuscrito.

Financiamento Este estudo foi financiado pelo Sheffield Children's Hospital Charity.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

REFERÊNCIAS

- Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, et al. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med* 2012;106:338–43.
- Bender B, Zhang L. Negative affect, medication adherence, and asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:490–5.
- Duncan CL, Hogan MB, Tien KJ, et al. Efficacy of a parent-youth teamwork intervention to promote adherence in pediatric asthma. *J Pediatr Psychol* 2013;38:617–28.
- McGrady ME, Hommel KA. Medication adherence and health care utilization in pediatric chronic illness: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:730–40.
- Royal College of Physicians. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry Report. London: RCP, 2014.
- Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1185–1191.e2.
- Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, et al. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)! *Eur Respir J* 2014;43:783–91.
- Lasmar L, Camargos P, Champs NS, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroids and their impact on asthma control. *Allergy* 2009;64:784–9.
- Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child* 2014;99:949–53.
- Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight, and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:416–21.
- Jentzsch NS, Camargos PA, Colosimo EA, et al. Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods. *Allergy* 2009;64:1458–62.
- Patel M, Pilcher J, Travers J, et al. Use of metered-dose inhaler electronic monitoring in a real-world asthma randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:83–91.
- Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health* 2002;17:17–32.
- Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, et al. High inhaled corticosteroids adherence in childhood asthma: the role of medication beliefs. *Eur Respir J* 2012;40:1149–55.
- Everard ML. The Emperor's New Clothes II—time for regulators to wake up and take responsibility for unnecessary asthma morbidity: time for the second aerosol 'transition'. *Thorax* 2013;68:891–3.
- Burgess SW, Sly PD, Morawska A, et al. Assessing adherence and factors associated with adherence in young children with asthma. *Respirology* 2008;13:559–63.
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people [Draft for Consultation]. London: NICE, Jan 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0640/resources/asthma-diagnosis-and-monitoring-draft-nice-guideline2>
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. London: British Thoracic Society, 2014.
- Burgess SW, Sly PD, Devadason SG. Providing feedback on adherence increases use of preventive medication by asthmatic children. *J Asthma* 2010;47:198–201.
- Chan AH, Stewart AW, Harrison J, et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:210–19.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616–21.
- Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36:1410–16.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- Wing A, Upton J, Svensson K, et al. The standardized and mini versions of the PAQLQ are valid, reliable, and responsive measurement tools. *J Clin Epidemiol* 2012;65:643–50.
- Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res* 2006;60:631–7.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;14:1–24.
- Frison L, Pocock SJ. Repeated measures in clinical trials: analysis using mean summary statistics and its implications for design. *Stat Med* 1992;11:1685–704.
- Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, et al. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ* 1990;300:230–5.
- Charles T, Quinn D, Weatherall M, et al. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:811–16.
- Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1260–1268.e3.
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.
- Nikander K, Turpeinen M, Pelkonen AS, et al. True adherence with the Turbuhaler in young children with asthma. *Arch Dis Child* 2011;96:168–73.
- McCarney R, Warner J, Iliffe S, et al. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:30.
- Al-Khalidi FQ, Saatchi R, Burke D, et al. Respiration rate monitoring methods: a review. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:523–9.
- Turpeinen M, Pelkonen AS, Selroos O, et al. Continuous versus intermittent inhaled corticosteroid (budesonide) for mild persistent asthma in children—not too much, not too little. *Thorax* 2012;67:100–2.
- Osman LM. Psychological factors in asthma control and attack risk. *Thorax* 2002;57:190–1.
- Paull K, Covar R, Jain N, et al. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999–2002. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:311–17.
- Murdock A, Rodgers C, Lindsay H, et al. Why do patients not keep their appointments? Prospective study in a gastroenterology outpatient clinic. *J R Soc Med* 2002;95:284–6.
- Howard S, Lang A, Youle C. Exploring the attitudes of adolescents with asthma towards monitoring and sharing of data on their inhaler use. *Eur Respir J* 2015;46 (Suppl 59):OA4773.

BMJ Global Health

Insight for a healthier, more equal world

BMJ Global Health is the home for disseminating ideas and discoveries efficiently, effectively and equitably, publishing some of the best and most relevant peer-reviewed content for all those involved with global health.

Why submit?

- **Worldwide, barrier-free access to your work** through our Open Access model
- **Fast review process** with streamlined submission and continuous publication
- **Instant recognition and assured quality** through the BMJ brand



Join our online communities:

Twitter: @GlobalHealthBMJ Facebook: /BMJ-Global-Health



Submit your paper
gh.bmj.com

Avaliar a resposta a broncodilatadores em crianças de idade pré-escolar por espirometria

Luciano E Busi,^{1,2} Sebastián Restuccia,² Ricardo Tourres,² Peter D Sly³

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207961>).

¹Pulmonology Committee of the Argentinean Pediatric Society, Trelew, Argentina

²Trelew Hospital, Trelew, Argentina

³Children's Health and Environment Program, Child Health Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia

Correspondência para

Professor Peter Sly, Centre for Children's Health Research, 62 Graham St South Brisbane QLD 4101, Australia; p.sly@uq.edu.au

Recebido a 18 de outubro de 2015

Revisto a 20 de setembro de 2016

Aceite a 26 de setembro de 2016

Publicado primeiro online a 14 de outubro de 2016

RESUMO

Contexto A medição da função pulmonar, incluindo a resposta ao broncodilatador (RBD), faz parte integrante da gestão da asma em crianças mais velhas. Embora seja possível utilizar a espirometria em crianças de idade pré-escolar, permanece a questão de saber se medir a RBD ajuda no diagnóstico de asma neste grupo etário.

Métodos 431 crianças saudáveis e 289 crianças asmáticas, com 3 a 5 anos de idade, foram recrutadas de jardins de infância e na clínica de pneumologia em Trelew, na Argentina. Realizou-se uma espirometria na consulta 1, a qual foi repetida após 15 minutos, sendo as crianças aleatorizadas para placebo ou salbutamol (400 µg). Realizou-se novamente a espirometria passadas 8 semanas, na consulta 2. Calculou-se a repetibilidade intrassessão na consulta 1, bem como a reprodutibilidade intersessões, utilizando a espirometria realizada no início do estudo. A repetibilidade intrassessão e as análises da curva característica operador-receptor foram utilizadas para determinar os valores de limiar ótimos para a RBD, para variáveis dependentes da espirometria medidas na primeira consulta, tendo-se determinado a sensibilidade, a especificidade e a precisão do diagnóstico.

Resultados Como grupo, as crianças asmáticas apresentavam uma menor função pulmonar (FVC $1,11 \pm 0,12$ l vs. $1,01 \pm 0,15$ l; FEV_{0,75} $1,01 \pm 0,10$ l vs. $0,91 \pm 0,15$ l) e uma maior RBD (FEV_{0,75} diferença de grupo 8,6 [IC 95% -5,0 a 14,3%]) comparativamente com as crianças saudáveis. A melhor forma de definir a RBD foi através da variação no FEV_{0,75}; um aumento de 11% revelava o melhor equilíbrio entre sensibilidade (51%), especificidade (88%), valor preditivo positivo (47%) e valor preditivo negativo (89%) para distinguir as crianças saudáveis das crianças asmáticas de idade pré-escolar.

Conclusões Uma RBD negativa numa criança com suspeita de asma torna menos provável um diagnóstico de asma.

INTRODUÇÃO

A prevalência relatada de asma em crianças de idade pré-escolar nos países ocidentais varia, com até 40% de sibilância relatada neste grupo etário.^{1,2} Além do mais, embora 80% das crianças com asma persistente tenham começado com sibilância numa fase precoce da vida, apenas cerca de 30% das crianças em idade pré-escolar com sibilância recorrente tinham probabilidade de progredir para asma persistente.¹ O diagnóstico e tratamento da asma em crianças de idade pré-escolar podem ser difíceis²⁻⁵ e a asma ligeira ou intermitente é frequentemente subdiagnosticada nesta faixa etária.¹⁻⁸ Contudo, a asma persistente começa geralmente numa fase precoce

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A resposta ao broncodilatador utilizando espirometria é útil para determinar que crianças em idade pré-escolar com sibilância têm asma?

Que conclusão foi alcançada?

► Uma resposta negativa ao broncodilatador em crianças pequenas com suspeita de asma pode ser útil para excluir a possibilidade de asma.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este artigo fornece dados sobre a reprodutibilidade e a repetibilidade da espirometria, o que constitui uma resposta ao broncodilatador utilizando espirometria e o desempenho de diagnóstico da espirometria em crianças dos 3 aos 5 anos de idade.

da vida e o estabelecimento de um diagnóstico é importante para garantir que se inicia adequadamente o tratamento. Uma vez que os sintomas, por si só, poderão ser insuficientes para fazer um diagnóstico definitivo, especialmente em contextos de recursos limitados,² poderá ajudar neste processo a utilização de medidas objetivas que detetem a obstrução das vias aéreas.² Nos últimos anos, têm sido cada vez mais geralmente disponibilizadas técnicas de medição da função pulmonar em crianças de idade pré-escolar e têm sido descritas metodologias normalizadas para diversos testes, incluindo a espirometria.⁹ Tem sido comunicado um êxito razoável na medição da função pulmonar em crianças de idade pré-escolar (ver quadro suplementar online E1) caso fossem devidamente motivadas e supervisionadas por pessoal com a devida experiência; este êxito é no entanto menor em crianças mais jovens e varia de estudo para estudo.²⁻⁵

A medição da resposta ao broncodilatador (RBD) utilizando espirometria em crianças com mais de 6 anos de idade está bem estabelecida e normalizada, embora a precisão do diagnóstico seja influenciada pela prevalência de asma na população em estudo.^{2,3,5,10} Encontra-se no entanto insuficientemente definido aquilo que constitui exatamente uma RBD em crianças mais novas.^{2,3,9,11-14} Foram relatados muitos diferentes métodos de determinar a RBD (ver quadro suplementar online E2); o mais comum consiste em definir uma RBD positiva como inferior ao

Para citar: Busi LE, Restuccia S, Tourres R et al. Thorax 2017; 72:367-372.

percentil 5 (ou acima do percentil 95, consoante o sentido de variação) da resposta (normalmente em número reduzido) de indivíduos de controlo saudáveis a um broncodilatador inalado. A equipa conjunta da Sociedade Respiratória Europeia e da Sociedade Torácica Americana (ERS-ATS) que estuda testes à função pulmonar na idade pré-escolar⁹ recomendou que a avaliação da RBD deveria basear-se na repetibilidade intra-indivíduo/intertestes, para a variável dependente pretendida. Por conseguinte, os objetivos do presente estudo consistiram em definir uma RBD, medida por espirometria, em termos de repetibilidade e reprodutibilidade em crianças de idade pré-escolar saudáveis e crianças desta faixa etária com diagnóstico de asma. Quisemos também examinar a precisão de diagnóstico da RBD para determinar que crianças com sintomas respiratórios requerem uma avaliação mais aprofundada para determinar se sofrerão provavelmente de asma.

MÉTODOS

População do estudo

Crianças dos 3 aos 5 anos de idade foram recrutadas de jardins de infância selecionados aleatoriamente na cidade de Trelew, na Argentina (431 crianças saudáveis e 88 asmáticas) e da clínica de pneumologia pediátrica do Hospital de Trelew (201 asmáticas). As crianças eram excluídas se se apresentassem numa das seguintes situações: patologia que impedisse a realização da espirometria, doença respiratória que não asma, experiência na realização de espirometria, sintomas respiratórios nas 3 semanas anteriores, administração de corticosteroides ou broncodilatadores nas últimas 48 horas ou se os pais não dessem consentimento. As crianças não eram excluídas se os pais fossem fumadores, se tivessem nascido prematuramente nem se tivessem tido peso reduzido à nascença. As crianças asmáticas tinham um diagnóstico positivo por um pneumologista pediátrico, utilizando uma história clínica e um exame físico normalizados e realizados localmente. A maioria das crianças asmáticas (83%) não estava a tomar medicação preventiva regular. As crianças saudáveis forneceram respostas negativas num questionário de rastreio da asma recentemente validado, com um valor preditivo negativo de 98,4%¹⁵ (ver tabela suplementar *online* E3) e a ausência de asma foi confirmada por um pneumologista.

Medição da função pulmonar

A espirometria foi efetuada de acordo com as *guidelines* da ATS para crianças em idade pré-escolar⁹, sempre pelo mesmo técnico. As crianças foram então aleatorizadas para receberem placebo (propulsor) ou salbutamol 400 µg antes de repetirem a espirometria 15 minutos mais tarde. Foram administrados aerossóis através de uma câmara de aerossóis, durante a respiração tidal. Todo o procedimento foi repetido numa segunda consulta 4-8 semanas mais tarde, sendo que a criança recebeu o mesmo aerossol da primeira consulta. Foram relatados os volumes e os fluxos expiratórios forçados, bem como a resposta ao broncodilatador para as variáveis dependentes adequadas. Sempre que possível, a função pulmonar foi relatada tanto sob a forma de valores brutos como *scores Z*^{16 17}.

Análise estatística

Os dados demográficos foram comparados entre grupos, utilizando testes t de Student e testes χ^2 , consoante o mais adequado. Analisou-se a variabilidade intra-indivíduo e intrassessão utilizando testes t de Student e foram derivados limites de consonância sob a forma de diferença média intra-indivíduo $\pm 1,96$ vezes o DP da diferença. O coeficiente de repetibilidade (intrassessão, C_{intra}) foi calculado após placebo como 1,96 vezes o DP da diferença intra-indivíduo entre os dois conjuntos de medições obtidos na primeira consulta. O coeficiente de reprodutibilidade (intersessões, C_{inter}) foi calculado como 1,96 vezes a diferença

intra-indivíduo entre as duas séries de medições efetuadas num período de 8 semanas.⁹ Confirmou-se a normalidade dos dados antes de utilizar testes paramétricos.

As evoluções clínicas ao nível da função pulmonar foram comparadas entre crianças saudáveis e crianças asmáticas, no que toca à espirometria inicial registada na primeira consulta, C_{intra} , C_{inter} , RBD e diferenças $C_{intra} - C_{inter}$, utilizando testes t de Student e análises de variância, consoante o adequado. O limiar para determinar um teste positivo de RBD para cada uma das variáveis espirométricas de evolução clínica foi calculado de duas formas: (1) como diferença média +1,96 DP após placebo em crianças saudáveis e (2) utilizando uma análise da curva característica recetor-operador (CRO), incluindo sensibilidade e especificidade 1 para RBD e calculando a área sob a curva e o ponto de maior sensibilidade+especificidade. Todas as análises foram efetuadas utilizando o SPDD V.20.0.

RESULTADOS

Características da população

Foram recrutadas 289 crianças asmáticas e 431 crianças saudáveis que cumpriam os critérios de elegibilidade. Destas crianças, 244 (84,5%) crianças asmáticas e 364 (84,5%) crianças saudáveis conseguiram realizar uma espirometria aceitável no início do estudo e 233 (80,6%) crianças asmáticas e 320 (74,2%) das crianças saudáveis realizaram uma espirometria bem-sucedida em ambas as consultas (Figura 1). O êxito na obtenção de uma espirometria tecnicamente aceitável aumentou com a idade das crianças, com 67,6% bem-sucedidas em crianças com menos de 4 anos de idade e de 88,5% em crianças com 4 ou mais anos de idade (Figura 1).

As características da população do estudo encontram-se resumidas no Quadro 1. Além dos antecedentes familiares, não registámos diferenças significativas nos dados demográficos e antropométricos, exposição a fumo de tabaco ambiental ou antecedentes perinatais entre as crianças saudáveis e as crianças asmáticas (Quadro 1). Não se observaram diferenças significativas nos antecedentes perinatais, nos dados demográficos e antropométricos, na exposição a fumo de tabaco ambiental nem nos valores espirométricos entre crianças asmáticas recrutadas em jardins de infância e as crianças recrutadas no hospital (dados não apresentados).

Comparação entre testes à função pulmonar iniciais na primeira consulta

As crianças realizaram em média cinco manobras de expiração forçada (intervalo 3-15) para produzirem uma espirometria fiável. Os resultados espirométricos médios por grupo relativos a crianças saudáveis e crianças asmáticas, medidos na consulta 1, encontram-se apresentados no Quadro 2. As crianças asmáticas, como grupo, apresentavam uma pior função pulmonar, quando expressa em valores brutos (Quadro 2) ou como *scores Z* (Quadro 3). Em 17 por cento das crianças asmáticas tinham sido prescritos corticosteroides inalados (CSI). Os dados relativos a crianças asmáticas, excluindo estes 17%, são apresentados nos quadros suplementares *online* E4 e E5.

Repetibilidade e reprodutibilidade da espirometria

A repetibilidade da espirometria a curto prazo e intraocasião (C_{intra}), calculada com base nas crianças aleatorizadas para repetição da espirometria após a inalação de placebo na consulta 1, é apresentada no Quadro 4 e no quadro suplementar *online* E6, excluindo os asmáticos com prescrição de CSI. Não se observaram diferenças em C_{intra} ou C_{inter} entre as crianças saudáveis e as crianças asmáticas para qualquer variável espirométrica (Quadro 4 e quadro suplementar *online* E6). Não se registaram diferenças significativas entre C_{intra} e C_{inter} para qualquer variável espirométrica no grupo de crianças saudáveis. Contudo, C_{inter} foi superior a C_{intra} para todas as variáveis nas crianças asmáticas.

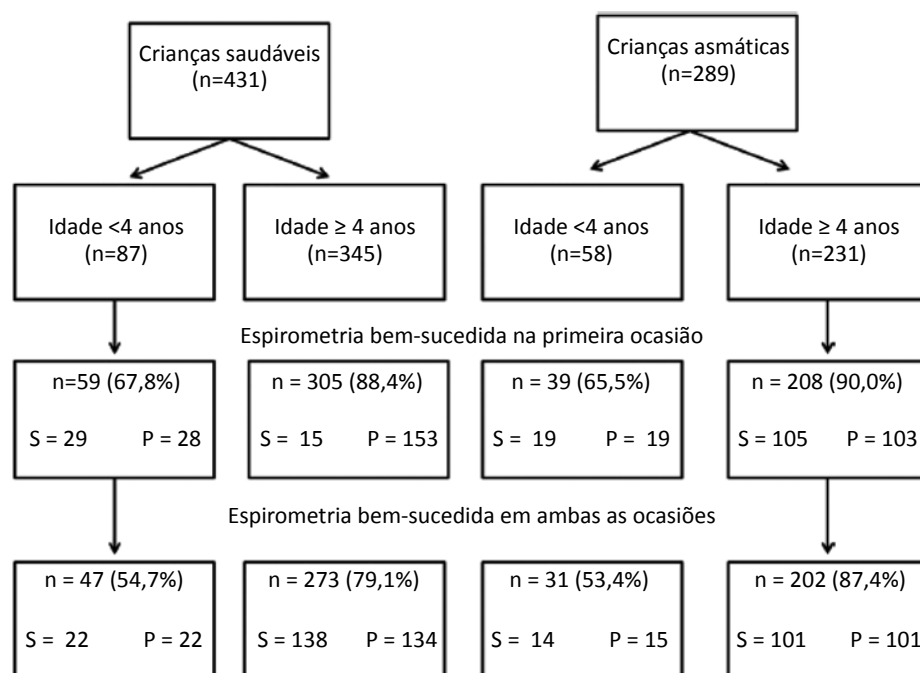


Figura 1 Diagrama consort que mostra o fluxo de crianças ao longo do estudo. S indica as crianças que receberam inalação de salbutamol e P indica as crianças que receberam inalação de placebo. Nota: as crianças foram aleatorizadas para S ou P na primeira consulta e receberam o mesmo aerossol na segunda ocasião.

cas (Quadro 4 e ver quadro suplementar *online* E6), alcançando significância estatística para $FEV_{0,75}$ (24,2% vs. 12,1%, $p=0,034$).

Resposta ao broncodilatador

As alterações na função pulmonar após inalação de salbutamol medidas na consulta 1 são apresentadas no Quadro 2 e no quadro suplementar *online* E4 (valores absolutos) e no Quadro 5 e no quadro suplementar *online* E7 (variação percentual). Após a inalação de salbutamol, as crianças asmáticas revelaram aumentos significativos do $FEV_{0,75}$ (média 13,2% [DP 11,4], $p<0,001$) e FEV_1 (média 10,3% [DP 8,7], $p<0,001$). O aumento em todas as variáveis espirométricas foi superior em crianças asmáticas face às crianças saudáveis (Quadro 5 e ver quadro suplementar *online* E7). Utilizando a variação nas variáveis espirométricas no grupo saudável após inalação de placebo (ver quadro suplementar *online* E8), o limiar para uma RBD positiva seria um aumento de 14,4% no $FEV_{0,75}$, 16,9% no FEV_1 e 48,2% no FEV_{25-75} (Quadro 6 e ver quadro suplementar *online* E9). Um limiar adequado sugerido pelas análises das curvas CRO para uma RBD positiva foi de 11% para $FEV_{0,75}$, 7% para FEV_1 e 31% para FEV_{25-75} . Os valores de limiar para todas as variáveis espirométricas encontram-se apresentados no Quadro 6 e no quadro suplementar *online* E9, juntamente com o número de crianças classificadas como tendo uma RBD positiva, utilizando cada método para determinar uma RBD positiva. Compreensivelmente, foram classificadas mais crianças como tendo uma RBD positiva utilizando os valores de limiar obtidos das análises da curva CRO.

A capacidade de uma variação em cada variável espirométrica permitir discriminar entre crianças saudáveis e asmáticas

utilizando análises da curva CRO é mostrada no Quadro 7 e no quadro suplementar *online* E10. A variável com a melhor discriminação foi o $FEV_{0,75}$, com uma área sob a curva CRO de 0,70. Uma redução do $FEV_{0,75}$ de 11% foi associada a uma sensibilidade de 51% e a uma especificidade de 88%, com um valor preditivo positivo de 47% e um valor preditivo negativo de 89%. Estes valores ficaram essencialmente inalterados quando 17% das crianças asmáticas com prescrição de CSI foram excluídos das análises.

DISCUSSÃO

Os dados do presente estudo demonstraram que a medição da RBD em crianças de idade pré-escolar utilizando espirometria pode ajudar a identificar quais as crianças com asma. A variável mais discriminatória foi o $FEV_{0,75}$, sendo um aumento de 11% definido como uma RBD positiva. Uma RBD negativa poderia excluir um diagnóstico de asma, com um elevado grau de certeza em crianças pequenas.

Tradicionalmente, a variável espirométrica mais utilizada tem sido o FEV_1 , especialmente em adultos e crianças mais velhas.¹⁶ A utilidade do FEV_1 deriva do facto de, desde que seja efetuado um esforço expiratório forçado razoável, será provavelmente induzida a limitação do débito expiratório e mantida em volumes expiratórios superiores ao FEV_1 .⁹ Nestas circunstâncias, a proporção da curva débito-volume limitada pelo débito reflete o diâmetro e as propriedades mecânicas das vias aéreas. Infelizmente, estes estados fisiológicos úteis não se aplicarão provavelmente à medição do FEV_1 em crianças pequenas.^{9 17-19} Numa grande coorte de crianças de 5-7 anos,

Quadro 1 Características dos participantes do estudo

	Asma (n=289)	Controlos (n=431)	Diferença (média [IC 95%])	Valor de p
Sexo masculino	59%	51%	8% (-4% a 52%)	0,25
ID (semanas, média [DP])	38,6 (1,2)	38,7 (1,1)	0,1 (-0,7 a 0,7)	0,28
Idade (anos, média [DP])	4,9 (0,9)	4,8 (0,8)	0,1 (-0,3 a 0,6)	0,29
Antecedentes familiares de atopia	75%	38%	37% (11% a 59%)	<0,001
Antecedentes familiares de asma	69%	6%	63% (58% a 87%)	<0,001
Antecedentes familiares de eczema	8%	1%	7% (0% a 14%)	0,017
Exposição a FTA	57%	42%	15% (5% a 23%)	0,051

FTA, fumo de tabaco ambiental; ID, idade gestacional à nascença.

Quadro 2 Dados espirométricos antes e depois de um broncodilatador inalado em crianças saudáveis e crianças asmáticas, medidos na primeira consulta

Espirometria	Crianças saudáveis (364)*		Valor de p	Crianças asmáticas (n=244)*		Valor de p
	Pós-broncodilatador Início do estudo (média ±DP)	(média±DP)		Pós-broncodilatador Início do estudo (média ±DP)	(média±DP)	
FVC (l)	1,17±0,16	1,21±0,06	0,720	1,16±0,20	1,24±0,11†	0,041
FEV ₁ (l)	1,11±0,12	1,16±0,07	0,567	1,01±0,015	1,11±0,09†	0,032
FEV _{0,75} (l)	1,01±0,10	1,06±0,05	0,482	0,91±0,12	1,03±0,10†	0,022
FEV _{0,5} (l)	0,90±0,09	0,94±0,05	0,538	0,81±0,11	0,92±0,10†	0,028
FEF ₂₅₋₇₅ (l/s)	1,50±0,31	1,65±0,28	0,568	1,16±0,38	1,54±0,41†	0,018
FEF ₂₅ (l/s)	0,99±0,20	1,09±0,19	0,564	0,77±0,25	1,03±0,31†	0,024
FEF ₅₀ (l/s)	1,93±0,26	2,11±0,38	0,535	1,4±0,48	2,01±0,56†	0,019
FEF ₇₅ (l/s)	1,26±0,14	1,38±0,25	0,508	0,99±0,32	1,34±0,37†	0,025
PEF (l/s)	2,47±0,27	2,69±0,44	0,501	2,22±0,59	2,64±0,84†	0,042

Os dados, como valores absolutos, são mostrados como média de grupo e DP.

*Número de crianças com espirometria bem-sucedida na primeira consulta.

†Aumento estatisticamente significativo após o broncodilatador (p<0,05). FEF, débito expiratório forçado (*forced expiratory flow*); PEF, débito expiratório máximo instantâneo (*peak expiratory flow*).

Quadro 3 Espirometria no início do estudo, relatada como scores Z médias do grupo (média), em crianças saudáveis e crianças asmáticas, medida na primeira consulta

	Crianças asmáticas (n=244)	Crianças saudáveis (n=364)	Diferença (média [IC 95%])	Valor de p
FVC z	-0,01	0,09	-0,10 (-0,6 a 0,08)	0,11
FEV ₁ z	-0,44	0,25	-0,69 (-0,98 a 0,27)	0,008
FEV _{0,75} z	-0,74	0,09	-0,83 (-1,37 a 0,27)	0,007
FEV _{0,5} z	-0,55	0,06	-0,61 (-1,41 a 0,34)	0,007
FEF ₂₅₋₇₅ z	-0,97	-0,04	-0,93 (-0,99 a 0,23)	<0,001
FEF ₂₅ z	-0,99	-0,05	-0,94 (-0,95 a 0,13)	0,004
FEF ₅₀ z	-0,89	-0,01	-0,88 (-0,92 a 0,28)	<0,001
FEF ₇₅ z	-0,83	-0,01	-0,82 (-0,89 a 0,18)	0,005
PEF z	-0,25	0,02	-0,23 (-0,30 a 0,01)	0,12

É também apresentada a diferença intergrupos (média e IC de 95%). A significância entre grupos foi avaliada com testes t de Student. Espirometria inicial na consulta 1.

FEF, débito expiratório forçado (*forced expiratory flow*); PEF, débito expiratório máximo instantâneo (*peak expiratory flow*).

Joseph-Bowen *et al*¹⁸ relataram um rácio FEV₁:FVC de cerca de 4% em crianças saudáveis, muito similar ao determinado no presente estudo (95%) (Quadro 2). Nas crianças pequenas, o pulmão está essencialmente vazio após 1 segundo de expiração forçada; por conseguinte, o FEV₁ ocorre com um volume pulmonar muito reduzido e a limitação do débito expiratório quase de certeza não se mantém com esse volume. De modo similar, num estudo escocês (ver quadro suplementar *online* E1), 20% das crianças de 5 anos com registo de espirometria «aceitável» apresentam um item expiratório forçado de <1 seg.¹⁹ Em termos teóricos, argumentou-se que o FEV_{0,75} numa criança pequena poderá representar uma fisiologia similar à representada pelo FEV₁ em crianças maiores velhas e adultos.^{17,20} Os dados do presente estudo corroborariam essa convicção. O diagnóstico de asma em crianças pequenas permanece essencialmente um diagnóstico clínico em que o tratamento é frequentemente iniciado com uma fundamentação empírica. Dados recentes vieram sugerir que tanto o subdiagnóstico como o hiperdiagnóstico da asma em crianças pequenas continuam a ser um problema em muitas regiões do mundo, impondo uma carga global de doença substancial devido a asma.²¹ O tratamento inadequado de crianças pequenas com esteroides inalados e terapêutica combinada é demasiado comum.²² Numa tentativa de melhorar o tratamento específico de crianças pequenas, a *task force* conjunta ERS-ATS procurou categorizar os asmáticos mais jovens em grupos determinados pelos fatores ativadores.⁷ Para as crianças com sibilância apenas com infeções virais (sibilância viral), era considerado improvável que evoluíssem para asma persistente e menos provável que necessitassem ou beneficiassem de esteroides inalados. Ao invés, para as crianças com sibilância com outros vírus e outros fatores ativadores (sibilância multiativador), considerava-se uma maior probabilidade

Quadro 4 Repetibilidade (C_{intra}) e reprodutibilidade (C_{inter}) da espirometria, calculadas com valores absolutos, em crianças saudáveis e crianças asmáticas, a partir da função pulmonar medida na primeira consulta, antes e depois de receberem placebo

Espirometria	Crianças saudáveis (n=181)		Valor de p	Crianças asmáticas (n=124)		Valor de p
	C _{intra} (%)	C _{inter} (%)		C _{intra} (%)	C _{inter} (%)	
FVC (l)	12,0	12,3	0,699	12,9	18,2	0,117
FEV ₁ (l)	11,6	11,9	0,711	11,8	19,3	0,220
FEV _{0,75} (l)	11,8	11,9	0,891	12,1	23,0	0,108
FEV _{0,5} (l)	12,1	12,3	0,812	12,1	24,2	0,034

Repetibilidade intrassessão (C_{intra}) calculada com base em crianças aleatorizadas para receberem inalação de placebo na consulta 1; reprodutibilidade intersessões (C_{inter}) calculada com base na espirometria inicial realizada em cada consulta.

Quadro 5 Variação da função pulmonar após inalação de salbutamol em crianças saudáveis e crianças asmáticas, medida na primeira consulta

	Crianças asmáticas (n=124)	Crianças saudáveis (n=181)	Diferença (média [IC 95%])	Valor de p
FVC (l)	7,2 (9,7)	3,2 (5,2)	4,0 (0,2 a 8,1)	0,032
FEV ₁ (l)	10,3 (8,7)	4,3 (6,3)	6,0 (-2,7 a 10,8)	0,008
FEV _{0,75} (l)	13,2 (11,4)	4,6 (4,9)	8,6 (-5,0 a 14,3)	<0,001
FEV _{0,5} (l)	14,1 (12,6)	5,1 (6,0)	9,0 (-2,3 a 11,4)	0,002

Os dados são apresentados como variação média do grupo (% média [DP]) nos grupos de crianças asmáticas e saudáveis e como diferença (média [IC de 95%]) entre grupos.

de desenvolverem asma persistente, bem como de beneficiarem de um tratamento preventivo. Infelizmente, esta classificação não é estável em crianças individuais e não se demonstrou que ajudasse a determinar o risco de asma nem os requisitos de tratamento.⁸ Os dados do presente estudo sugerem que a medição da RBD entre episódios nas crianças com sibilância intermitente induzida por vírus poderá indicar quais as crianças com probabilidade de ter asma; as crianças com uma RBD negativa não terão provavelmente asma e poderá não ser recomendado o tratamento. Valeria a pena um estudo sistemático que investigasse esta proposta.

Permanece controverso saber aquilo que constitui precisamente uma RBD em crianças pequenas e como deveria ser definida. Argumentámos anteriormente que, dado que a magnitude da variação após o broncodilatador está relacionada com o grau de obstrução no início do estudo, deverá ser relatada uma variação relativa (i.e. variação percentual relativamente ao início do estudo).^{14,23,24} A literatura não é consistente quanto ao modo como deverá ser definida a RBD em crianças de idade pré-escolar (ver quadro suplementar *online* E2). Um relato que procurou determinar a utilidade clínica da RBD¹⁰ mediu a espirometria em 142 crianças, cerca de 30% das quais com antecedentes de

Quadro 6 Dados espirométricos antes e depois de um broncodilatador inalado em crianças saudáveis e crianças asmáticas, medidos na primeira consulta

Espirometria	C _{intra}	CRO				
	Limiar (%)	RBD, n (%)	RBD, n (%)			
		Crianças asmáticas (n=124)	Crianças saudáveis (n=181)	Limiar (%)	Crianças asmáticas (n=124)	Crianças saudáveis (n=181)
FVC (l)	13,3	29 (23,4)	9 (5,0%)	5	62 (50,5)	52 (28,7%)
FEV ₁ (l)	14,2	32 (25,8)	13 (7,2%)	7	61 (49,2)	34 (18,8%)
FEV _{0,75} (l)	13,5	49 (47,6)	12 (6,6%)	11	64 (51,6)	21 (11,6%)
FEV _{0,5} (l)	14,6	45 (43,7)	18 (9,9%)	12	65 (52,4)	39 (21,5%)

São também apresentados os números de crianças saudáveis e de crianças asmáticas com uma RBD positiva. RBD, resposta ao broncodilatador.

Quadro 7 Capacidade de a variação numa variável espirométrica após inalação de salbutamol discriminar entre crianças asmáticas e crianças saudáveis

Espirometria	Área	Limiar (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
FVC (l)	0,51	5	50,0	71,3	54,4	67,5
FEV ₁ (l)	0,66	7	49,1	81,0	34,4	88,7
FEV _{0,75} (l)	0,70	11	51,2	88,4	47,1	89,0
FEV _{0,5} (l)	0,66	12	52,3	78,2	32,7	89,0

Área, área sob a curva característica recetor-operador; VPN, valor preditivo negativo para exclusão de asma; VPP, valor preditivo positivo para detetar asma; limiar, valor de uma variável espirométrica que indica o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.

sibilância recorrente, e relataram que um aumento de 9% do FEV₁ permitia discriminar entre crianças saudáveis e sibilantes, com uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 86%; estes resultados são muito similares aos relatados no presente estudo para o FEV₁ (Quadro 7), embora com um valor de limiar mais elevado (9% vs. 7%). O FEV_{0,75} não foi incluído nesse estudo.¹⁰ A maioria dos estudos que relataram a RBD relaciona o valor de limiar com a repetibilidade do teste a curto prazo ou com a variação após o broncodilatador inalado em indivíduos saudáveis (ver quadro suplementar online E2); efetivamente, é esta a recomendação das *guidelines* oficiais.⁹ Contudo, como demonstra o presente estudo, tal poderá conduzir a um valor de limiar mais elevado e a uma subestimativa do número de crianças com uma RBD positiva. A inclusão de um placebo em crianças saudáveis não é frequente, mas argumentamos que é importante para controlar os efeitos inespecíficos da inalação de uma substância sobre o tónus das vias aéreas.

É importante referir que os dados do presente estudo revelaram que a variabilidade intraocasião (C_{intra}) não diferia entre crianças saudáveis e asmáticas. O acesso a populações substanciais de crianças saudáveis e asmáticas com asma clinicamente comprovada, como aconteceu no presente estudo, permite a utilização de análises da curva CRO para examinar a capacidade discriminatória de um teste na identificação da asma. Como era expectável, o valor preditivo negativo é superior ao valor preditivo positivo, o que indica que uma RBD negativa numa criança com antecedentes que sugiram asma tem na exclusão da asma um valor superior ao de uma RBD positiva no «diagnóstico» da asma. Temos no entanto de realçar que a prevalência da asma na população do nosso estudo é inferior (17,0%, 88/519 crianças da comunidade) aos 30% relatados para crianças de idade pré-escolar com sibilância recorrente que evoluem para asma persistente.¹ A prevalência de asma na população influenciará a precisão do diagnóstico (VPP, VPN) de qualquer teste de asma e tem de ser considerada ao aplicar os dados de uma população a outra.

Tentámos anteriormente melhorar o diagnóstico da asma em crianças pequenas, desenvolvendo e validando questionários de rastreio da asma para utilização em crianças de idade escolar²⁵ e pré-escolar.¹⁵ Em ambas as faixas etárias, estes instrumentos demonstraram ser mais eficazes na identificação das crianças sem probabilidade (98,7% para as crianças em idade escolar; 98,4% para as crianças em idade pré-escolar) de terem asma e que não precisavam de qualquer avaliação ou tratamentos

adicionais. No presente estudo, aprofundámos esta questão, medindo a RBD em crianças de idade pré-escolar. Uma vez mais, a ausência de uma RBD positiva indicava, com 89% de certeza, que a criança não tinha asma. Se a exclusão de um diagnóstico de asma significar que menos crianças receberão um tratamento inadequado com medicação de prevenção da asma, este seria um resultado útil. No presente estudo não avaliamos o estado atópico das crianças e, embora a atopia seja um fator de risco importante para a asma, o momento de realização do teste de atopia deverá ser depois de o teste de rastreio ter indicado a necessidade de avaliação adicional.

CONCLUSÕES

Concluimos que a RBD avaliada por espirometria é um teste fiável para discriminar asma em crianças de idade pré-escolar, com uma maior capacidade de exclusão da asma. Recomendamos o FEV_{0,75} como a variável espirométrica mais útil na medição da RBD nesta faixa etária e um aumento de 11% ou superior indica uma resposta positiva. Recomenda-se a realização de mais investigação para determinar se o não tratamento das crianças com uma RBD negativa, conforme aqui definido, previne o uso inadequado de medicamentos de prevenção da asma.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética Hospital Trelew, Argentina.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

REFERÊNCIAS

- Castro-Rodriguez JA. The necessity of having asthma predictive scores in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1311–13.
- Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476–83.
- Bush A. Practice imperfect—treatment for wheezing in preschoolers. *N Engl J Med* 2009;360:409–10.
- Gappa M, Bush A. Pre-school wheeze: more questions than answers. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:910–11.
- Wildhaber J, Hammer J. Asthma and wheezing disorders. In: Merkus PJ, Frey U, eds. *Paediatric lung function*. Sheffield, UK: European Respiratory Journals Ltd, 2010:209–24.
- Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:70–7.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, et al. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56–60.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–45.
- Dundas I, Chan EY, Bridge PD, et al. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezing children. *Thorax* 2005;60:13–16.
- Galant SP, Morphew T, Amaro S, et al. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457–62. e1.
- Galant SP, Morphew T, Newcomb RL, et al. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr* 2011;158:953–9.e1.
- Pellegrino R, Antonelli A, Mondino M. Bronchodilator testing: an endless story. *Eur Respir J* 2010;35:952–4.
- Thamrin C, Gangell CL, Kusel MM, et al. Expression of bronchodilator response using forced oscillation technique measurements: absolute versus relative. *Eur Respir J* 2010;36:212; author reply 3.
- Busi LE, Sly PD, Llanccaman L. Validation of a questionnaire for asthma case identification in preschoolers in Latin America. *Respirology* 2015;20:912–16.
- Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:547–52.
- Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J* 2010;36:12–19.
- Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, et al. Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:850–4.
- Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, et al. Spirometry in 5-year-olds—validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1144–51.
- Piccioni P, Borracone A, Forneris MP, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res* 2007;8:14.
- Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
- Van Asperen PP, Mellis CM, Sly PD, et al. Evidence-based asthma management in children—what's new? *Med J Aust* 2011;194:383–4.
- Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007;62:814–19.
- Beydon N. Assessment of bronchial responsiveness in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S23–5.
- Busi LE, Sly PD, Restuccia S, et al. Validation of a school-based written questionnaire for asthma case identification in Argentina. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:1–7.

1ª Conferência Ibero-Americana de Saúde
Respiratória em Cuidados Primários e
9ª Conferência Mundial do IPCRG
Porto, Portugal
31 maio - 2 junho 2018

SAÚDE RESPIRATÓRIA Acrescentar Valor num Mundo com Recursos Limitados

Alcançar um maior valor para os pacientes deve ser a principal meta da prestação de cuidados de saúde, sendo valor definido como "os resultados de saúde alcançados por dólar gasto".

Michael Porter, NEJM 2010

Que resultados medimos? Quem os define? Quais os custos - como medimos desperdício, carbono, pessoas, instalações e medicamentos?

*O que são **Cuidados Respiratórios Certos**? Quais são as coisas certas a fazer em cuidados de saúde primários e como ajudamos a que estas sejam feitas de forma correta?*

*Porto 2018 oferece uma **atualização abrangente** sobre as melhores práticas em cuidados respiratórios em medicina familiar e uma oportunidade para ouvir, apresentar e debater o que há de mais recente em investigação e pensamento sobre medicina respiratória.*

Inscrição e submissão de resumos

www.IPCRG2018.org



Em colaboração com

GRESF Portugal GRESF Brasil GRAP Espanha GRAP Chile

Carências socioeconômicas e evolução clínica após reabilitação pulmonar em Inglaterra e no País de Gales

Michael C Steiner,¹ Derek Lowe,² Katy Beckford,³ John Blakey,⁴ Charlotte E Bolton,⁵ Sarah Elkin,⁶ William D -C Man,^{7,8} C Michael Roberts,⁹ Louise Sewell,¹⁰ Paul Walker,¹¹ Sally J Singh¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209376>).

Para ver as afiliações dos autores, ler o final do artigo

Correspondência para

Professor Michael Steiner,
Leicester Respiratory Biomedical
Unit, University Hospitals of
Leicester NHS Trust, Glenfield
Hospital, Groby Road, Leicester
LE3 9QP, UK; michael.steiner@
uhl-tr.nhs.uk

Recebido a 5 de setembro de
2016

Revisto a 30 de novembro de
2016

Aceite a 1 de dezembro de 2016
Publicado primeiro online a 11 de
janeiro de 2017

RESUMO

Contexto A reabilitação pulmonar (RP) melhora a capacidade de exercício e o estado de saúde em doentes com DPOC, mas muitos doentes avaliados para RP não concluem a terapêutica. Não se sabe se as carências socioeconômicas estarão associadas às taxas de conclusão da RP ou à magnitude dos benefícios clínicos proporcionados pela RP.

Métodos Serviços de RP em toda Inglaterra e País de Gales inscreveram doentes na auditoria nacional de RP em 2015. As carências foram avaliadas recorrendo ao Índice de Múltiplas Carências (IMD, *Index of Multiple Deprivation*) derivado a partir de códigos postais. Os *endpoints* do estudo eram a conclusão da terapêutica e a variação das medidas de desempenho de exercício e estado de saúde. Análises univariadas e multivariadas investigaram associações entre o IMD e estes *endpoints*.

Resultados 210 programas de RP inscreveram 7413 doentes. Comparativamente com a população geral, os indivíduos da amostra de RP residiam em bairros com relativa carência socioeconômica. Registou-se uma associação estatisticamente significativa entre as taxas de conclusão da RP e o quintil de carência (70% nos quintis com mais e 50% nos quintis com menos carência). Após ajustes no início do estudo, o rácio de risco (IC 95%) para os doentes do quintil com mais carência comparativamente com aquele com menos carência foi de 0,79 (0,73 a 0,85), $p < 0,001$. Após ajustes no início do estudo, o IMD não foi significativamente associado a melhorias no desempenho de exercício e no estado de saúde.

Conclusão Num conjunto de dados nacional de grande dimensão, demonstramos que é menor a probabilidade de os doentes residentes em zonas mais desfavorecidas concluírem a RP. Contudo, a carência não foi associada a evoluções clínicas nos doentes que concluem a terapêutica. Intervenções que visam melhorar a referência, a adesão e a conclusão da RP entre os doentes residentes em zonas desfavorecidas poderão reduzir a morbilidade e os custos com saúde nestas populações de difícil alcance.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença prolongada não comunicável importante e prevalente que impõe uma carga significativa de mortalidade e morbilidade em todo o mundo.¹ A prevalência e o impacto (ex. risco de hospitalização) da DPOC demonstraram estar associados a um estatuto socioeconômico desfavorecido em muitos países, inclusive o Reino Unido.^{2,3} Auditorias clínicas nacionais aos cuidados hospitalares (2014) em Inglaterra e no País de Gales (I&G) demonstraram de modo similar um gradiente de prevalência em vários estratos socioeconômicos.⁴

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As evoluções clínicas (melhoria do desempenho de exercício e do estado de saúde) e a conclusão da reabilitação pulmonar (RP) estão associadas a carências socioeconômicas em doentes com DPOC?

Que conclusão foi alcançada?

► Utilizando dados da auditoria nacional sobre evoluções clínicas após RP em Inglaterra e no País de Gales, demonstramos que os doentes que vivem em zonas socialmente mais desfavorecidas têm menos probabilidade de concluir um programa de RP, mas que as evoluções clínicas naqueles que concluem o tratamento são similares às dos doentes referenciados de zonas menos desfavorecidas.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Intervenções que visam melhorar a referência, a adesão e a conclusão da RP entre os doentes com DPOC residentes em zonas desfavorecidas têm potencial para melhorar os resultados em saúde desta população.

Ensaio clínico sobre reabilitação pulmonar (RP) demonstraram melhorias inequívocas e substanciais na falta de ar, na limitação do exercício e no estado de saúde de pessoas com DPOC.⁵ A auditoria nacional à RP realizada em 2015 em I&G fez uma avaliação abrangente dos serviços e das evoluções clínicas dos doentes numa coorte com mais de 7000 doentes que frequentaram os serviços para avaliação da RP, fornecendo pela primeira vez uma avaliação pormenorizada da eficácia da RP «no terreno».⁶ A auditoria confirmou que os benefícios da RP observados em ensaios clínicos são proporcionados numa magnitude comparável na prática clínica efetiva em doentes que realizam e concluem a terapêutica. Contudo, a auditoria confirma igualmente que muitos doentes não se inscrevem ou não concluem o seu processo de RP e, conforme expectável, há uma heterogeneidade na resposta à terapêutica. Estudos anteriores realizados em centros ou regiões individuais investigaram fatores que permitissem prever a adesão à RP, a sua conclusão e a resposta clínica

Para citar: Steiner MC, Lowe D, Beckford K, et al. Thorax 2017; 72:530-537.

mas, devido a limitações relacionadas com o tamanho da amostra e o âmbito geográfico, não identificaram indicadores claros ao nível do doente que pudessem prever estas evoluções clínicas.⁷⁻¹² Desconhece-se em particular se as carências sociais (em todos os estratos socioeconómicos nacionais) serão um fator de previsão destas evoluções da terapêutica. Esta é uma questão importante, já que a RP é uma das poucas intervenções na DPOC que demonstrou reduzir a utilização subsequente de recursos de saúde (e os custos), incluindo internamentos hospitalares.^{13,14} Considerando que o risco de hospitalização é também superior em populações de estatuto socioeconómico mais baixo,^{15,16} uma compreensão da relação entre desvantagem social e outros fatores de doença ou demográficos e a previsão de uma realização e conclusão bem-sucedidas da RP poderá permitir intervenções/recursos orientados com vista a melhorar a adesão e a conclusão da RP, além das evoluções clínicas em determinados grupos de doentes. Por sua vez, poder-se-ia assim reduzir a morbilidade e os custos com cuidados de saúde em populações de difícil alcance, como as que se encontram em desvantagem social.

Na auditoria nacional à RP em I&G, recorreu-se aos códigos postais dos doentes individuais para obter um conjunto de índices de carência (Índice de Carências Múltiplas, *Index of Multiple Deprivation* [IMD]) relativos à zona em que o doente residia aquando da avaliação para o tratamento. Neste estudo, determinámos se a conclusão do tratamento e as evoluções clínicas registadas durante a auditoria estavam associados ao IMD e se essas associações continuavam a existir após o ajuste para outras variáveis de doença e demográficas registadas na avaliação de RP realizada no início do estudo.

MÉTODOS

Metodologia de auditoria

O Programa Nacional de Auditoria à DPOC, comissionado pela *Healthcare Quality Improvement Partnership* (HQIP) no âmbito do Programa Nacional de Auditorias Clínicas (PNAC), prevê um programa de trabalhos que visa promover melhorias na qualidade dos cuidados e dos serviços prestados a doentes com DPOC em I&G. O programa é orientado pelo *Royal College of Physicians*, trabalhando em colaboração com a *British Thoracic Society*, a *British Lung Foundation*, a *Primary Care Respiratory Society UK*, o *Royal College of General Practitioners* e o *Health and Social Care Information Centre*.

A primeira auditoria nacional às evoluções clínicas após RP em I&G comunicou evoluções clínicas de 2016.⁶ Poderá ler-se um relato pormenorizado da metodologia da auditoria no material suplementar *online*; além disso, os relatórios podem ser consultados publicamente em <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-copd-audit-programme-pulmonary-rehabilitation-workstream>.

Antes da realização da auditoria, efetuou-se o levantamento e o mapeamento completos dos serviços de RP em toda I&G (ver material suplementar *online* para obter mais informações), tendo 230 programas sido convidados a inscrever doentes. Solicitou-se aos programas que auditassem todos os doentes com diagnóstico primário de DPOC e que tivessem comparecido nos serviços para realizarem uma avaliação inicial para RP entre 12 de janeiro de 2015 e 10 de abril de 2015, com um período adicional de 3 meses (até 10 de julho de 2015) para dar aos doentes que haviam sido recrutados e que tivessem fornecido consentimento a oportunidade de concluir a RP e para que os seus dados fossem introduzidos na ferramenta *online* de recolha de dados. O conjunto de dados da auditoria clínica foi desenvolvido pela equipa de fluxo de trabalho de RP, em consulta com especialistas de DPOC em toda I&G. O conjunto de dados é fornecido no material suplementar *online* e está também disponível para *download* através da hiperligação *web* acima. Obteve-se a aprovação segundo a Secção 251 através da Comissão Consultiva Nacional para a Confidencialidade

(*National Confidentiality Advisory Group*) para fins de recolha de dados identificáveis dos doentes. Obteve-se a aprovação *Caldicott Guardian* de cada unidade participante antes de ser concedido o acesso à ferramenta de auditoria *online* e os doentes inscritos na auditoria forneciam um consentimento escrito antes de ser efetuado o *upload* dos seus dados.

Índice de Carências Múltiplas

As definições e a avaliação das carências e da posição socio-económica são complexas.¹⁷ As carências sociais resultam da desigualdade da posição socioeconómica de um indivíduo comparativamente com a de outros, originada pela distribuição hierárquica da riqueza, do bem-estar e das oportunidades no seio da sociedade.¹⁸ As carências abrangem uma ampla gama de problemas e referem-se a necessidades por satisfazer devido à falta de todo o tipo de recursos, e não apenas financeiros.

I&G geram índices de carências múltiplas próprios separados (<http://www.neighbourhood.statistics.gov.uk/dissemination/MetadataDownloadPDF>; http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/6222/1871538.pdf), com *scores* que não podem ser comparados diretamente. Para esta auditoria, recorreu-se aos códigos postais dos doentes para obter um conjunto de índices de carência relativos à zona em que o doente residia aquando da avaliação para o tratamento; estes dados estão publicamente acessíveis.

Evoluções clínicas

Foram selecionadas três evoluções clínicas que refletissem o êxito, ou não, em diversos aspetos de um programa de RP. Em primeiro lugar, considerava-se que os doentes tinham concluído a RP se tivessem comparecido numa avaliação de alta (independentemente das taxas de comparência ao longo do programa), na qual eram registadas outras evoluções. As duas outras evoluções dizem respeito a melhorias no estado de saúde e no desempenho de exercício e aplicavam-se aos indivíduos com valores relevantes no início do estudo e aquando da alta. O teste de marcha com carga progressiva (ISWT, *Incremental Shuttle Walk test*) e o teste de marcha de 6 minutos (6MWT) foram unidos, assumindo a variação percentual entre a avaliação inicial e a da alta. As medidas do estado de saúde incluíam o Questionário Respiratório de St. George (SGRQ, *St George's Respiratory Questionnaire*), o Questionário de Doenças Respiratórias Crónicas (CRQ, *Chronic Respiratory Questionnaire*) e o Teste de Avaliação da DPOC (CAT, *COPD Assessment Test*). Uma vez que estas escalas ordinais não eram adequadas para calcular a variação percentual, obteve-se um estado de saúde combinado associando as diferenças mínimas clinicamente importantes (DMCI). A DMCI para o SGRQ era uma redução de 4 pontos no *score* total, para o CRQ era um aumento de 0,5 pontos na média dos *scores* de quatro domínios e, para a CAT, era uma redução de 2 pontos.¹⁹⁻²¹ A medida combinada de evolução do estado de saúde era então a obtenção de qualquer uma destas DMCI. Os *scores* no início do estudo para exercício e estado de saúde foram categorizados em quartis - do melhor quartil ao pior quartil dos *scores*. Os doentes com mais do que um tipo de avaliação (ex. ISWT e 6MW para exercício ou SGRQ e CAT para estado de saúde) foram colocados de acordo com o quartil de avaliação em que obtiveram o melhor desempenho. Estas e todas as outras características dos doentes/clínicas no início do estudo utilizadas na análise foram categorizadas conforme se apresenta no Quadro 2.

Análise estatística

Utilizou-se o teste χ^2 para testar a associação entre os quintis de carência e outras características no início do estudo, para associação entre as características no início do estudo e para determinar se os doentes compareceram ou não numa avaliação de alta e (para os doentes com dados relevantes) se foi alcançada uma DMCI no que toca ao estado de saúde. Utilizou-se o teste

Quadro 1 Prevalência de características da amostra no início do estudo em todos os resultados de quintis de carência IMD em que a associação foi estatisticamente significativa no nível de 5%

	Não se sabe					Total	Valor de p*
	Q1 com mais carência	Q2	Q3	Q4	Q5 com menos carência		
Todos os doentes	26% 1915	22% 1570	20% 1476	17% 1256	14% 1046	7263	<0,001†
Sexo							
Masculino	25% 959	21% 825	20% 785	18% 709	15% 592	3870	0,001
Feminino	28% 956	22% 745	20% 691	16% 547	13% 454	3393	
Idade							
<60	43% 495	23% 266	18% 207	11% 121	5% 61	1150	<0,001
60-64	32% 322	23% 229	20% 198	15% 150	10% 95	994	
65-69	25% 392	21% 337	21% 327	18% 290	14% 225	1571	
70-74	22% 322	21% 310	20% 303	17% 257	20% 290	1482	
75-79	19% 223	21% 246	20% 234	23% 260	16% 184	1147	
≥80	18% 161	20% 182	23% 207	19% 178	21% 191	919	
Fuma?							
Fuma atualmente	38% 600	23% 357	18% 291	13% 206	8% 120	1574	<0,001
Ex-fumador	23% 1179	22% 1111	21% 1056	18% 923	16% 812	5081	<0,001
Nunca fumou	17% 77	18% 78	22% 97	23% 104	20% 88	444	
Não se sabe	36% 59	15% 24	20% 32	14% 23	16% 26	164	
Comorbilidade de distúrbio mental							
Não	26% 1725	22% 1456	21% 1382	17% 1176	15% 991	6730	<0,001
Sim	36% 190	21% 114	18% 94	15% 80	10% 55	533	
Condições de vida do doente							
Casa/apartamento com outras pessoas	24% 1076	21% 961	21% 930	18% 827	16% 702	4496	<0,001
Casa/apartamento sozinho	32% 651	22% 460	19% 399	15% 311	11% 235	2056	<0,001
Outro	33% 52	25% 40	20% 32	15% 23	6% 10	157	
Não se sabe	25% 136	20% 109	21% 115	17% 95	18% 99	554	
Score MRC para a dispneia relatada pelo doente na avaliação							
Graus 1/2	22% 254	19% 221	22% 262	18% 206	20% 230	1173	<0,001
Grau 3	25% 655	21% 556	21% 539	19% 481	14% 359	2590	<0,001
Grau 4	28% 644	24% 552	19% 438	16% 366	13% 288	2288	
Grau 5	29% 185	22% 140	20% 123	16% 98	13% 84	630	
Não se sabe	30% 177	17% 101	20% 114	18% 105	15% 85	582	

Nota: As percentagens para as variáveis relacionadas perfazem um total de 100% horizontalmente em todos os quintis IMD.

*Teste χ^2 : os primeiros valores de p excluem «não se sabe», o segundo valor de p inclui «não se sabe».

†Teste de bondade do ajuste: hipótese nula - todas as cinco categorias de quintis têm frequências idênticas. IMD, Índice de Carências Múltiplas (*Index of Multiple Deprivation*); MRC, Medical Research Council.

U de Mann-Whitney (2 grupos) ou o teste de Kruskal-Wallis (>2 grupos) para testar a associação na variação percentual da distância de exercício, cuja distribuição estava claramente enviesada. Fez-se uma inspeção visual gráfica preliminar das evoluções por IMD dentro de cada estrato de fatores do Quadro 1, bem como dos quartis de avaliação no início do estudo, a fim de verificar evidências de interação. Não foram encontradas evidências desse tipo. Utilizou-se regressão binária (procedimento *binreg* do STATA, opção *rr link*) para avaliar a associação do quintil de carência com a comparência, ou não, dos doentes na avaliação de alta, e com a obtenção, ou não, de uma DMCI no estado de saúde. Utilizou-se a regressão mediana (procedimento *qreg/qreg2* do STATA) para avaliar a associação do quintil de carência à variação percentual dos *scores* de exercício; a finalidade era estimar a mediana da variável de evolução dependente, condicionada aos valores das variáveis independentes. Foram estimados os rácios de risco (regressão binária) ou os coeficientes de risco (regressão mediana), aplicando-se ajustes para possíveis variáveis confundidoras como fatores de previsão independentes (descritos no Quadro 1, juntamente com os quartis no início do estudo relativos ao estado de saúde e ao exercício). Foram também estimados os valores de p e os IC, e ajustados para efeitos de *cluster* de programas; obtiveram-se EP robustos para correlação *intracluster* para ambos os tipos de regressão, utilizando a opção *cluster*. Os dados desconhecidos foram codificados para preservar integralmente o tamanho da amostra na regressão, afetando acentuadamente o grau segundo o Medical Research Council (MRC) e o índice de massa corporal. Devido ao número de testes realizados, considerou-se uma significância estatística de $p < 0,001$. Além do mais, os grandes tamanhos de amostra levaram por vezes a que pequenas dife-

renças não relevantes se tornassem estatisticamente significativas, o que se reflete na interpretação global.

Foram levadas a cabo análises adicionais para considerar o potencial impacto da categorização do IMD, em especial no que toca à avaliação na alta. Estas análises foram efetuadas apenas para Inglaterra (96% de todos os casos), já que a escala numérica aplicada no País de Gales era diferente. Utilizou-se igualmente a regressão logística de efeitos aleatórios como alternativa à regressão binária. Podem ser consultados resultados adicionais no material suplementar *online*.

Papel desempenhado pela fonte de financiamento

O Programa Nacional de Auditorias para a DPOC é comisionado pelo HQIP (<http://www.HQIP.org.uk>), no âmbito do PNAC. O PNAC é financiado pelo sistema nacional de saúde de Inglaterra, o governo do País de Gales e, no caso de algumas auditorias individuais, também pelo Ministério da Saúde do Governo Escocês, o Ministério da Saúde, Serviços Sociais e Segurança Pública (DHSSPS) da Irlanda do Norte e Ilhas do Canal. Os autores são independentes do HQIP e dos financiadores da auditoria, os quais não tiveram qualquer influência na redação do artigo.

RESULTADOS

Duzentos e dez programas (195 em Inglaterra e 15 no País de Gales) inscreveram 7413 doentes na auditoria. Com base nos dados de atividade de cada programa, fornecidos no âmbito da auditoria à organização e aos recursos de RP²² para o mesmo período de aquisição de casos da auditoria clínica (12 de janeiro a 15 de abril de 2015), a taxa de resposta foi estimada em 73% dos doentes elegíveis. O motivo de não inscrição era o doente

Quadro 2 Associações univariadas para os três endpoints do estudo por cada uma das variáveis no início do estudo

	% de indivíduos avaliados e que fizeram uma avaliação de alta	Valor de p*	% dos que alcançaram DMCI no estado de saúde†	Valor de p*	% da variação na distância no teste de exercício ISWT/6MWT - Mediana (IQR), N	Valor de p*
Todos os doentes (W)IMD	59% (64/149)		61% (2240/3664)		25 (8-54), n=3901	
Q1 com mais carência	50% (951/1915)	<0,001	60% (458/760)	0,20	27 (9, 63), n=843	<0,001
Q2	55% (860/1570)	<0,001	64% (473/736)	0,30	29 (11, 59), n=782	<0,001
Q3	62% (919/1476)		62% (489/786)		23 (7, 50), n=823	
Q4	63% (801/1256)		59% (401/685)		23 (7, 49), n=719	
Q5 com menos carência	70% (736/1046)		60% (373/623)		22 (6, 47), n=658	
Não se sabe	57% (86/150)		62% (46/74)		22 (7, 46), n=76	
Sexo						
Masculino	60% (2353/3948)	0,10	62% (1224/1976)	0,28	23 (7, 50), n=2136	<0,001
Feminino	58% (2000/3465)		60% (1016/1688)		27 (10, 58), n=1765	
Idade						
<60	45% (525/1180)	<0,001	64% (281/439)	0,15	33 (15, 70), n=459	<0,001
60-64	56% (570/1020)		60% (294/491)		23 (7, 54), n=531	
65-69	61% (985/1604)		60% (500/839)		24 (9, 50), n=889	
70-74	63% (945/1505)		63% (504/802)		22 (7, 50), n=860	
75-79	63% (739/1167)		63% (389/616)		23 (7, 50), n=651	
≥80	63% (589/937)		57% (272/477)		26 (6, 64), n=511	
Etnia						
Branco: Britânico/Irlandês/outro	59% (4006/6772)	0,13	61% (2062/3368)	0,17	25 (8, 54), n=3582	0,23
Outro	54% (108/201)	0,05	68% (65/95)	0,12	31 (9, 63), n=100	0,30
Não se sabe	54% (239/440)		56% (113/201)		23 (8, 46), n=219	
Conclusão de RP anterior						
Sim	62% (734/1175)	0,006	59% (361/611)	0,24	22 (7, 47), n=648	
Não	58% (3286/5650)	0,01	62% (1700/2758)	0,50	25 (8, 54), n=2952	0,03
Não se sabe	57% (333/588)		61% (179/295)		27 (8, 62), n=301	0,08
Fuma?						
Fuma atualmente	47% (753/1614)	<0,001	58% (359/619)	0,15	25 (5, 55), n=662	0,44
Ex-fumador	62% (3214/5179)	<0,001	62% (1676/2725)	0,27	24 (8, 53), n=2904	0,22
Nunca fumou	66% (296/449)		64% (160/249)		27 (11, 52), n=258	
Não se sabe	53% (90/171)		63% (45/71)		33 (8, 91), n=77	
N.º de comorbilidades (0-23)						
0	61% (1074/1771)	0,001	62% (559/902)	0,16	22 (8, 5), n=958	<0,001
1	60% (1446/2397)		59% (714/1210)		24 (7, 50), n=1305	
2	59% (978/1662)		61% (517/850)		27 (8, 52), n=891	
3	54% (501/931)		66% (276/419)		26 (9, 57), n=443	
≥4	54% (354/652)		61% (174/283)		35 (13, 68), n=304	
Comorbilidade cardiovascular§						
Não	58% (2259/3880)	0,36	60% (1156/1915)	0,32	24 (8, 53), n=2029	0,34
Sim	59% (2094/3533)		62% (1084/1749)		26 (8, 54), n=1872	
Comorbilidade de diabetes						
Não	59% (3794/6426)	0,15	61% (1942/3184)	0,65	24 (8, 53), n=3528	0,07
Sim	57% (559/987)		62% (298/480)		30 (7, 61), n=373	
Comorbilidade de problemas de locomoção						
Não	60% (3912/6557)	<0,001	61% (2022/3297)	0,47	25 (8, 53), n=3528	0,20
Sim	52% (441/856)		59% (218/367)		30 (7, 61), n=373	
Comorbilidade de distúrbio mental						
Não	60% (4090/6871)	<0,001	61% (2101/1341)	0,71	24 (8, 53), n=3397	<0,001
Sim	49% (263/542)		62% (139/223)		27 (10, 60), n=504	
N.º de vezes que o doente foi hospitalizado devido a exacerbação da DPOC nos últimos 12 meses						
0	61% (2692/4382)	<0,001	60% (1372/2269)	0,53	24 (8, 50), n=2441	0,001
1	59% (789/1330)	<0,001	61% (397/648)	0,62	26 (8, 57), n=693	0,003
≥4	47% (286/608)		64% (154/240)		36 (12, 72), n=244	
Não se sabe	54% (586/1093)		63% (317/507)		24 (8, 54), n=523	
Oxigenoterapia em casa aquando da avaliação						
Sim	54% (318/590)	0,008	58% (153/265)	0,24	26 (0, 60), n=263	0,72
Não	59% (3971/6674)	<0,001	61% (2056/3347)	0,48	25 (8, 53), n=3583	0,84
Não se sabe	43% (64/149)		60% (31/52)		27 (8, 58), n=55	
Condições de vida do doente						
Casa/apartamento com outras pessoas	60% (2752/4593)	0,003	62% (1450/2340)	0,001	25 (8, 54), n=2470	0,94
Casa/apartamento sozinho	58% (1220/2100)	0,001	59% (594/1013)	0,001	25 (8, 53), n=1089	0,97
Outro	47% (75/159)		83% (48/58)		23 (0, 63), n=62	
Não se sabe	55% (306/561)		58% (148/253)		24 (7, 50), n=280	
FEV₁						
≥0,92	59% (662/1128)	0,04	59% (340/579)	0,13	25 (7, 54), n= 586	0,25
0,93-1,27	64% (716/1115)	<0,001	60% (363/608)	0,19	25 (8, 50), n=628	0,40
1,28-1,71	62% (690/1108)		64% (375/588)		23 (7, 50), n=636	
1,72†	60% (653/1089)		64% (363/566)		25 (9, 56), n=590	
Não se sabe	55% (1632/2973)		60% (799/1323)		25 (8, 56), n=1461	
Continua						

Quadro 2 Continua

	% de indivíduos avaliados e que fizeram uma avaliação de alta	Valor de p*	% dos que alcançaram DMCI no estado de saúde†	Valor de p*	% da variação na distância no teste de exercício ISWT/6MWT - Mediana (IQR), N	Valor de p*
Índice de massa corporal						
<21	55% (376/688)	<0,001	53% (161/304)	0,01	25 (7, 62), n=334	0,008
21-24	62% (712/1140)	<0,001	62% (373/601)	0,02	22 (8, 48), n=638	0,1
25-29	63% (979/1544)		63% (520/828)		25 (10, 51), n=877	
30-34	62% (540/865)		65% (304/466)		25 (8, 54), n=487	
35 ou superior	58% (381/1661)		61% (201/332)		32 (12, 73), n=340	
Não se sabe	54% (1365/2515)		60% (681/1133)		25 (7, 50), n=1225	
Score MRC para a dispneia relatada pelo doente na avaliação						
Grau 1/2	64% (760/1195)	<0,001	55% (360/650)	0,003	18 (6, 35), n=708	<0,001
Grau 3	63% (1669/2656)	<0,001	62% (893/1435)	0,006	23 (8, 48), n=1531	<0,001
Grau 4	56% (1302/2328)		62% (690/1107)		33 (10, 71), n=1139	
Grau 5	49% (312/643)		67% (147/218)		46 (15, 100), n=238	
Não se sabe	52% (310/591)		59% (150/254)		25 (10, 53), n=285	
Quartis de distância ISWT/6MWT na avaliação inicial						
1. Pior quartil	54% (898/1676)	<0,001	62% (465/746)	0,11	78 (33, 150), n=824	
2	61% (1087/1785)	<0,001	59% (551/931)	0,03	33 (13, 59), n=1005	
3	68% (1040/1538)		64% (579/900)		20 (5, 36), n=983	<0,001
4. Melhor quartil	69% (1137/1640)		60% (595/988)		14 (3, 25), n=1089	
Sem ISWT/6MWT	25% (191/774)		51% (50/99)		-	
Quartis dos scores SGRQ total/CRQ médio/CAT na avaliação inicial						
1. Pior quartil	51% (634/1247)	<0,001	76% (466/617)		40 (15, 86), n=571	<0,001
2	62% (978/1584)	<0,001	70% (665/952)		30 (11, 65), n=892	<0,001
3	68% (950/1399)		64% (586/920)	<0,001	22 (7, 46), n=864	
4. Melhor quartil	72% (1210/1690)		45% (523/1175)		19 (5, 38), n=1113	
Sem SGRQ/CRQ/CAT	39% (581/1493)		-		25 (7, 66), n=461	

*Teste χ^2 : os primeiros valores de p excluem «não se sabe», o segundo valor de p inclui «não se sabe».

†Resultado combinado com uma DMCI alcançada em qualquer um dos seguintes: para o SGRQ a DMCI era uma redução de 4 pontos no score total, para o CRQ a DMCI era um aumento de 0,5 pontos na média dos scores dos quatro domínios e para a CAT a DMCI era uma redução de 2 pontos.

‡Teste U de Mann-Whitney (2 grupos) ou teste de Kruskal-Wallis (>2 grupos): os primeiros valores de p excluem «não se sabe», o segundo valor de p inclui «não se sabe».

§Qualquer um entre fibrilação auricular, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, AVC, outra doença cardiovascular.

6MWT, teste de marcha de 6 minutos; CAT, Teste de Avaliação da DPOC; CRQ, Questionário de Doenças Respiratórias Crônicas; IMD, Índice de Carências Múltiplas; ISWT, Teste de Marcha com Carga Progressiva; DMCI, diferenças mínimas clinicamente importantes; MRC, Medical Research Council; RP, reabilitação pulmonar; SGRQ, Questionário de Respiratório de St. George.

não ter sido abordado ou ter recusado consentimento de utilização dos dados. Foram disponibilizados dados de carência (W) IMD de 7263 doentes, mas eram desconhecidos para 150 (2%) (em 75 programas). Caso a amostra de auditoria da RP para a DPOC em I&G fosse comparável com a globalidade de I&G, 20% da amostra residiria dentro de cada quintil nacional de áreas de código postal. Não foi o caso presente (teste de bondade do ajuste, $p<0,001$, Quadro 1). A amostra apresentava uma carência relativa, com 48% a residir nos dois quintis de maior carência e apenas 31% nos dois quintis com «menor carência». O Quadro 1 mostra associações estatisticamente significativas entre o quintil de carência e outras variáveis no início do estudo. Uma análise das associações entre a realização de exercício e avaliações do estado de saúde no início do estudo e os quintis IMD é apresentada no material suplementar *online*. Da amostra inicial, 6772 (91%) eram «britânicos ou irlandeses brancos ou de qualquer outra ascendência branca», 201 (3%) era de «outros grupos étnicos» e 440 (6%) eram «não declarados». O número de casos de outras etnias era demasiado reduzido para permitir uma análise significativa de conclusão da RP ou da evolução clínica por grupo étnico.

O Quadro 2 apresenta as características da amostra no início do estudo e a associação univariada com os três *endpoints* da auditoria. Muitos fatores no início do estudo foram associados à comparência numa avaliação de alta, a qual foi alcançada para 4456 doentes (59%) em termos globais. Entre estes doentes, foram disponibilizados dados sobre as medidas de estado de saúde e exercício para 3664 e 3901, respetivamente. Registou-se um gradiente na comparência na avaliação de alta por quintil IMD, tendo-se alcançado a avaliação de alta em 70% no quintil com menos carência e 50% no quintil com mais carência. Uma série de características da amostra foi associada à taxa de comparência na avaliação de alta e as variações no desempenho da marcha e no estado de saúde foram registadas na avaliação (ver Quadro 2 e uma descrição mais pormenorizada no material suplementar *online*).

As análises de regressão para avaliar a associação entre o quintil de carência IMD e cada evolução clínica antes e após o ajuste para outras variáveis no início do estudo que foram associadas ao IMD e à evolução clínica encontram-se apresentadas nos Quadros 3-5. Foram aplicados ajustes para as variáveis do Quadro 1, juntamente com o exercício e o estado de saúde no início do estudo, conforme aplicável, e para efeitos de *cluster* de programas de RP (para mais informações, ver o material suplementar *online*). No que diz respeito à realização, pelos doentes, de uma avaliação de alta, os ajustes na regressão binária não diminuíram o gradiente dos quintis IMD (Quadro 3), mas permaneceu uma associação estatisticamente significativa; o rácio de risco (IC 95%) dos doentes no quintil com maior carência relativamente aos doentes no quintil com menor carência foi de 0,79 (0,73 a 0,85), ou seja, menos 21% (15%-27%) de probabilidade de ter uma avaliação de alta. Além do mais, observou-se um gradiente de IMD em cada nível de categorização de todas as outras variáveis indicadas no Quadro 2 (resultados não apresentados). No que toca a alcançar DMCI para o estado de saúde, não foi conseguido o ajuste de regressão binária para todas as variáveis do Quadro 1 devido a problemas de convergência dos modelos. Foi, no entanto, possível o ajuste para a maioria das variáveis preditivas, nomeadamente o quartil de *score* no início do estudo e o *score* de avaliação da dispneia MRC. Após o ajuste, não se observaram rácios de risco estatisticamente significativos ($p<0,001$) (Quadro 4). No que diz respeito à variação percentual na distância do teste de exercício ISWT/6MWT, os melhores resultados para os doentes que viviam em zonas mais desfavorecidas sugeridos por análises univariadas não ajustadas foram amplamente anulados após o ajuste para o quartil do *score* de exercício no início do estudo e outras variáveis (Quadro 5).

DISCUSSÃO

Utilizando dados da primeira auditoria nacional de evoluções clínicas da RP em I&G, demonstrámos pela primeira vez a nível nacional que os doentes que vivem em zonas socialmente mais desfavorecidas têm menos probabilidade de concluir a terapêu-

Quadro 3 Rácio de risco por regressão binária (com IC de 95% e valor de p) de alcançar uma avaliação de alta para o quintil de carência IMD relativamente ao grupo de referência do quintil IMD com menor carência, para 7413 doentes

Quintil IMD	Rácio de risco não ajustado (IC 95%)	Após o ajuste para as variáveis indicadas no Quadro 1* e efeitos de cluster de programas
Q1 com mais carência	0,71 (0,66 a 0,75), p<0,001	0,79 (0,73 a 0,85), p<0,001
Q2	0,78 (0,73 a 0,83), p<0,001	0,84 (0,77 a 0,90), p<0,001
Q3	0,88 (0,84 a 0,94), p<0,001	0,92 (0,86 a 0,98), p=0,02
Q4	0,91 (0,86 a 0,96), p<0,001	0,94 (0,88 a 1,00), p=0,05
Q5 com menos carência	Rácio de risco de referência=1,00	Rácio de risco de referência=1,00
Não se sabe	0,81 (0,71 a 0,94), p<0,005	0,88 (0,75 a 1,04), p=0,14

*Sexo, faixa etária, estado de tabagismo, comorbilidade de distúrbio mental, condições de vida dos doentes e score MRC de avaliação da dispneia relatado pelos doentes na avaliação inicial.

IMD, Índice de Carências Múltiplas (*Index of Multiple Deprivation*); MRC, *Medical Research Council*.

tica. Os doentes de quintis IMD com maior carência tinham uma menor probabilidade de alcançar um ganho no estado de saúde acima dos limiares aceites de variação clinicamente importante, mas esta associação desapareceu após o ajuste para outras variáveis no início do estudo além daquelas do quintil IMD mais baixo. Após o ajuste para variáveis no início do estudo, o IMD não foi associado a ganhos no desempenho de exercício nos doentes que concluíram a RP.

A auditoria nacional da RP em I&G forneceu o maior conjunto de dados de auditoria (>7000 doentes) de evoluções clínicas de RP na DPOC até ao momento em todo o mundo e proporcionou a oportunidade de investigar, numa grande amostra a nível nacional, as associações clínicas e sociodemográficas às taxas de conclusão da RP e os ganhos ao nível do estado de saúde e desempenho de exercício. Além do quintil IMD, identificámos uma série de outras variáveis registadas na avaliação inicial da RP (apresentadas no Quadro 2) e que estavam associadas à conclusão da RP. Incluíam-se aqui fatores que, por si só, estavam associados ao IMD, pelo que poderão ter confundido a relação entre IMD e conclusão, como o estado de tabagismo e as condições de vida (mostrados no Quadro 1). Todavia, na análise de regressão multivariada, o gradiente das taxas de conclusão em todos os quintis IMD permaneceu significativo após o ajuste para estas variáveis. A relação entre o quintil IMD e a evolução clínica do tratamento (avaliada com instrumentos de estado de saúde e testes de marcha) foi menos clara. Esta análise poderá também ter sido influenciada por diferenças nas medidas do estado de saúde e do desempenho de exercício no início do estudo nos vários quintis IMD (embora se tenha incluído na análise multivariada um ajuste para valores de início do estudo) e também pelos métodos utilizados para avaliar a melhoria nestes grupos. No que toca ao estado de saúde, foi calculada a melhoria acima das DMCI aceites para os três instrumentos registados na auditoria (SGRQ, CRQ e CAT) porque a natureza ordinal dos dados de estado de saúde excluem à partida um cálculo significativo de uma variação proporcional. Para as medidas de exercício (ISWT e 6MWD), foram calculadas melhorias proporcionais compostas, em parte para

maximizar a informação fornecida por uma variável contínua e também porque as DMCI referidas mais recentemente para estes testes são acentuadamente diferentes (27 m para o 6MWD e 48 m para o ISWT).²³ Esta variação proporcional poderá ter sido afetada pelo valor absoluto no início do estudo, que era diferente para os vários quintis IMD, o que poderá explicar por que motivo os ganhos não ajustados no desempenho de exercício foram superiores nos quintis IMD com maior carência. Contudo, globalmente, quando foi feito o ajuste para estas diferenças, o IMD não previu a variação no desempenho de exercício resultante da RP. Quando interpretados conjuntamente, os resultados sugerem que a carência socioeconómica é um fator chave para determinar a probabilidade de conclusão da RP, mas que, para os indivíduos que concluem o tratamento, outros fatores assumem mais importância para determinar a resposta ao tratamento.

O nosso achado de uma maior prevalência de doentes referenciados para RP nos quintis IMD mais baixos está em sintonia com relatos anteriores que associavam a carência socioeconómica à prevalência da DPOC, às evoluções clínicas e à utilização de recursos de saúde.^{2,3,16,24} De modo semelhante, utilizando uma metodologia idêntica para avaliar a carência, a auditoria clínica nacional aos cuidados hospitalares agudos na DPOC, realizada em 2014, observou um gradiente significativo de prevalência em todos os quintis de IMD.⁴ Efetivamente, a disparidade da prevalência nestes quintis na auditoria nacional aos hospitais foi superior à observada na auditoria para a RP. Especulamos que tal se deve a diferenças nas taxas de oferta e adesão à referenciação para RP em populações mais desfavorecidas. Embora a auditoria de RP não tenha avaliado a prática de referenciação, poderá assim acontecer que os doentes de zonas mais desfavorecidas tenham uma menor probabilidade de concluir o tratamento e que haja uma menor probabilidade de serem de todo referenciados para RP.

Relatos anteriores tentaram identificar fatores que permitam prever uma evolução bem-sucedida da RP na DPOC.⁹ Alguns identificaram variáveis no início do estudo, como o facto de o doente fumar, presença de comorbilidades, morbilidade psicológica e acesso a transporte, que preveem a conclusão

Quadro 4 Rácio de risco por regressão binária (com IC 95% e valor de p) de alcançar uma melhoria mínima clinicamente importante no estado de saúde para o quintil IMD de carência relativamente ao grupo de referência com o quintil IMD com menor carência, para 3664 doentes

Quintil IMD	Rácio de risco não ajustado (IC 95%)	Após o ajuste para o quartil do score do estado de saúde no início do estudo e efeitos de cluster de programas	Após o ajuste para o quartil do score do estado de saúde no início do estudo, score de dispneia MRC relatado pelo doente e efeitos de cluster de programas
Q1 com mais carência	1,01 (0,92 a 1,10), p=0,88	0,91 (0,84 a 0,99), p=0,03	0,91 (0,84 a 0,99), p=0,03
Q2	1,07 (0,99 a 1,17), p=0,10	0,99 (0,93 a 1,06), p=0,83	0,99 (0,92 a 1,06), p=0,79
Q3	1,04 (0,96 a 1,13), p=0,37	0,98 (0,91 a 1,06), p=0,58	0,98 (0,91 a 1,05), p=0,56
Q4	0,98 (0,89 a 1,07), p=0,62	0,93 (0,86 a 1,01), p=0,08	0,93 (0,87 a 1,01), p=0,08
Q5 com menos carência	Rácio de risco de referência=1,00	Rácio de risco de referência=1,00	Rácio de risco de referência=1,00
Não se sabe	1,04 (0,86 a 1,25), p=0,70	0,98 (0,81 a 1,19), p=0,84	0,97 (0,80 a 1,18), p=0,75

IMD, Índice de Carências Múltiplas; MRC, *Medical Research Council*; RP, reabilitação pulmonar.

Quadro 5 Coeficientes por regressão mediana (com IC de 95% e valor de p) do quintil IMD relativamente ao grupo de referência do quintil com menor carência, na variação percentual das distâncias no teste de exercício ISWT/6MWT, para 3901 doentes

Quintil IMD	Rácio de risco não ajustado (IC 95%)	Após o ajuste para o quartil do score de exercício ISWT/6MWT no início do estudo e efeitos de cluster de programas	Após o ajuste para as variáveis do Quadro 1*, o quartil do score de exercício ISWT/6MWT no início do estudo e efeitos de cluster de programas
Q1 com mais carência	5,43 (1,56 a 9,30), p=0,006	2,17 (-1,48 a 5,83), p=0,24	-0,03 (-4,10 a 4,04), p=0,99
Q2	6,70 (2,76 a 10,6), p=0,001	4,55 (1,03 a 8,07), p=0,01	3,43 (-0,71 a 7,58), p=0,10
Q3	1,20 (-2,69 a 5,09), p=0,55	0,07 (-3,72 a 3,86), p=0,97	-1,00 (-5,31 a 3,32), p=0,65
Q4	1,20 (-2,81 a 5,21), p=0,56	0,07 (-3,70 a 3,83), p=0,97	-0,26 (-4,20 a 3,67), p=0,90
Q5 com menos carência	Coeficiente de referência=0,00	Coeficiente de referência=0,00	Coeficiente de referência=0,00
Não se sabe	0,35 (-8,66 a 9,36), p=0,94	2,17 (-3,54 a 7,88), p=0,46	2,62 (-3,89 a 9,13), p=0,43

Nota sobre coeficientes: estimam a diferença na mediana (variação percentual) na equação de regressão relativamente ao quintil IMD. Nas duas últimas colunas, isto acontece após a correção de outras variáveis na equação de regressão (ajuste para estas variáveis).

*Sexo, faixa etária, estado de tabagismo, comorbilidade de distúrbio mental, condições de vida dos doentes e score MRC de avaliação da dispneia relatado pelos doentes na avaliação inicial. 6MWT, teste de marcha de 6 minutos; IMD, Índice de Carências Múltiplas; RP, reabilitação pulmonar; MRC, Medical Research Council; SWT, Teste de Marcha com Carga Progressiva.

e a evolução da RP.^{25 26} Contudo, a maioria dos relatos limita-se a estudos em centros únicos ou a zonas geográficas selecionadas, com tamanhos de amostra comparativamente reduzidos e a variância de evolução clínica explicada por estes índices foi insuficiente para permitir uma discriminação nos critérios de referência para a RP.^{8 10} Reconhece-se igualmente que o benefício da RP se estende além das variáveis de evolução clínica mensuráveis, como o estado de saúde e o desempenho de exercício. Esta realidade foi destacada num estudo realizado recentemente em grande escala com um único centro, na Holanda, em que se caracterizaram respostas diferenciais à RP, utilizando a modelação multidimensional de uma série de evoluções clínicas que incluíam escalas de atividades da vida diária, depressão e ansiedade.²⁷ Contudo, este estudo centrava-se em variáveis clínicas e fisiológicas registadas na avaliação de RP no início do estudo e não incluía índices sociais ou de carência. Fatores como a falta de acesso a transporte até aos serviços de RP ou o tabagismo ativo poderão ser marcadores de carência social mas, tanto quanto é do nosso conhecimento, nenhum estudo relatou a associação entre índices de carência social e a evolução clínica da RP numa escala nacional.

Reconhecemos limitações na interpretação dos nossos dados. Os quintis IMD foram derivados de códigos postais individuais, pelo que proporcionam uma medida relativa da carência ao nível de uma área reduzida. Por conseguinte, o IMD tem uma relação com zonas e não com indivíduos - dentro de cada zona, haverá indivíduos com e sem carência. Como acontece em qualquer análise de regressão, a variância na variável independente explicada depende da amplitude e da natureza das variáveis dependentes registadas. Neste caso, isto foi determinado pelo conjunto de dados da auditoria, o qual, por sua vez, se regeu pelas normas de qualidade em que se baseou a avaliação do resultado da auditoria e pela necessidade de avaliar um *mix* de casos como forma de interpretar estas evoluções clínicas. A avaliação da evolução clínica do tratamento limitou-se aos doentes que realizaram uma avaliação de alta e foi medida de forma variável de programa para programa (ISWT ou 6MWT para o desempenho de exercício e CRQ, SGRQ ou CAT para o estado de saúde). Reconhecemos que a combinação destas evoluções clínicas na nossa análise nos poderá impedir de distinguir diferenças subtis no desempenho destes instrumentos no terreno e corremos o risco de haver artefactos devido a diferenças relativamente à capacidade de resposta e aos limiares de variação entre os mesmos. Estamos no entanto convictos de que o benefício de proporcionar uma análise unificada a nível nacional que pode ser generalizado para programas em toda a I&G supera estas reservas. Por fim, embora acreditemos que esta seja uma imagem abrangente dos serviços em I&G, não podemos excluir a

possibilidade de existirem serviços de RP que não tenham sido identificados e contactados e que por conseguinte não tenham participado na auditoria.

Os nossos achados têm implicações no planeamento e na prestação de serviços de RP. A auditoria à RP veio destacar o valor clínico das terapêuticas de exercício em pessoas com DPOC, mas sugere também que é demasiado reduzido o número de doentes referenciados para RP, que aderem à proposta de referência ou que concluem a terapêutica.⁶ Considerando que as evidências disponíveis sugerem que a conclusão da RP reduz a utilização subsequente de recursos de saúde (por ex. dias passados no hospital),^{13 14} o aumento da referência dos doentes e da prestação de serviços de RP constitui um objetivo chave da política de saúde. Considerando o risco acrescido de internamento hospitalar e resultados em saúde desfavoráveis em doentes residentes em zonas desfavorecidas, a melhoria do acesso à RP por pessoas que vivem nestas zonas deveria ser uma prioridade. Para tal poderá ser necessária uma série de medidas, algumas das quais poderão ser muito simples, como a disponibilização de transporte até aos serviços de RP, e outras mais difíceis, como a consciencialização dos benefícios da RP para os doentes de zonas desfavorecidas e a alteração da prática de referência entre os profissionais de saúde que prestam cuidados nestas zonas.

Em suma, utilizando dados da auditoria nacional sobre RP na DPOC em todo o território I&G, demonstrámos que as taxas de conclusão bem-sucedida da terapêutica são inferiores nos doentes provenientes de áreas socioeconomicamente mais desfavorecidas, mas que, entre os que concluem a terapêutica, doentes de todos os estratos de carência usufruem de um benefício similar com a RP. Considerando que a RP é a terapêutica disponível mais eficaz para pessoas com DPOC, intervenções orientadas que visem melhorar a referência, a adesão e a conclusão da RP entre os doentes residentes em zonas desfavorecidas poderão reduzir a morbilidade e os custos com a saúde nestas populações de difícil alcance.

Afiliações dos autores

¹Leicester Respiratory Biomedical Research Unit, Institute for Lung Health, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, UK

²Clinical Effectiveness and Evaluation Unit, Royal College of Physicians of London, London, UK

³Berkshire Healthcare NHS Foundation Trust, Bracknell, UK

⁴Liverpool School of Tropical Medicine and Aintree University Hospital, Liverpool, UK

⁵Nottingham Respiratory Research Unit, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

⁶Imperial College NHS Trust and NHLI, Imperial College, London, UK

⁷NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, Harefield, UK

⁸Harefield Pulmonary Rehabilitation Unit, Harefield Hospital, Harefield, UK

⁹Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK

¹⁰School of Health, CWG17, Coventry University, Coventry, UK

¹¹Aintree University Hospital, Liverpool, UK

Twitter Seguir Katy Beckford @KatyBeckford e Louise Sewell em @LouiseSewell_OT

Agradecimentos O Programa Nacional de Auditoria da COPD é encomendado pela parceria de melhoria da qualidade da saúde (<http://www.HQIP.org.uk>) como parte do programa Nacional de Auditoria Clínica.

Contribuições Todos os autores eram membros da Reabilitação Pulmonar (PR) do grupo de auditoria (liderado pela MS), que projetou a auditoria PR clínica e organizacional dos conjuntos de dados, supervisionaram a condução da auditoria e tiveram acesso aos dados. O conceito de manuscrito foi desenvolvido pela MS, DL e SS. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos dados e para a redação do manuscrito.

Financiamento O National Clinical Audit é financiado pelo NHS England, pelo Governo Galês e, com algumas auditorias individuais, também financiadas pelo Departamento de Saúde do governo escocês, DHSSPS da Irlanda do Norte e pelas Ilhas Anglo-Normandas. Os autores são independentes da HQIP e os financiadores de auditoria não tiveram influência sobre a redação do manuscrito. Este artigo é apoiado pelo Instituto Nacional de Investigação em Saúde Leicester Unidade de pesquisa biomédica respiratória. As opiniões expressas são do(s) autor(es) e não necessariamente os do Serviço Nacional de Saúde (NHS). O Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde ou do Departamento de Saúde. A British Thoracic Society gerenciou a recolha de dados sob os auspícios de Sally Welham e Laura Searle. Agradecemos a todos os programas locais de reabilitação pulmonar e dos dados contribuídos. Também somos gratos a Pip Divall, bibliotecária clínica da Universidade dos Hospitais de Leicester NHS Trust pela sua assistência com pesquisas sistemáticas da literatura.

Conflitos de interesses O Professor Steiner relata que recebeu fee da Boehringer Ingelheim, apoio não financeiro da Boehringer Ingelheim e da GlaxoSmithKline (GSK), recebeu fee da Boehringer Ingelheim e da GSK, subsídios do Medical Research Council (MRC) e East Midlands Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC), fora do trabalho submetido. O Dr. Bolton reporta os subsídios da MRC/ Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (ABPI) e GSK, recebeu fee da Chiesi, outro suporte da GSK, fora do trabalho enviado. O Dr. Blakey relata taxas pessoais e apoio não financeiro da GSK, recebeu fee e apoio não financeiro da Napp, recebeu fee da Novartis e da AstraZeneca, doações da Pfizer, fora do trabalho. Dr. Man reporta bolsas e outros apoios da Pfizer, Boehringer Ingelheim, concede do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde e Conselho de Pesquisa Médica, fora do trabalho enviado. Professor Singh informa recebeu fee da GSK, AstraZeneca e Novartis, bolsas da MRC / ABPI, Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde e East Midlands CLAHRC, fora do trabalho enviado. PW informa recebeu fee da Chiesi e AstraZeneca, fora do trabalho enviado.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

Open Access Este é um artigo Open Access, distribuído ao abrigo da licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BYNC 4.0), a qual permite que terceiros distribuam, reformulem, adaptem e usem este trabalho de forma não comercial e que registem licença para os respetivos trabalhos que daí derivem, em termos diversos, desde que o trabalho original seja devidamente citado e que a sua utilização não seja comercial. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>

REFERÊNCIAS

- Marciniuk D, Ferkol T, Nana A, et al. Respiratory Diseases in the World: Realities of Today, Opportunities for Tomorrow. Switzerland: European Respiratory Society, 2013.
- Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. Eur Respir J 1999;13:1109-14.
- Gershon AS, Dolmage TE, Stephenson A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review. COPD 2012;9:216-26.
- Stone RA, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. COPD: who cares matters. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England and Wales 2014. London: Royal College of Physicians, 2015.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;(2):CD003793.
- Steiner M, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. Pulmonary Rehabilitation: Steps to breathe better. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical Audit of Pulmonary Rehabilitation services in England and Wales 2015. London: Royal College of Physicians, 2016.
- Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. Thorax 2016;71:988-95.
- Boutou AK, Tanner RJ, Lord VM, et al. An evaluation of factors associated with completion and benefit from pulmonary rehabilitation in COPD. BMJ Open Respir Res 2014;1:e000051.
- Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. Chron Respir Dis 2011;8:89-99.
- Hogg L, Garrod R, Thornton H, et al. Effectiveness, attendance, and completion of an integrated, system-wide pulmonary rehabilitation service for COPD: prospective observational study. COPD 2012;9:546.
- Bratås O, Espnes GA, Rannestad T, et al. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease choosing rehabilitation. J Rehabil Med 2010;42:362-7.
- Cassidy S, Turnbull S, Gardani M, et al. Attendance at pulmonary rehabilitation classes: an exploration of demographic, physiological and psychological factors that predict completion of treatment. Chron Respir Dis 2014;11:95.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2011;(10):CD005305.
- Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, et al. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. Thorax 2001;56:779-84.
- Calderón-Larrañaga A, Carney L, Soljak M, et al. Association of population and primary healthcare factors with hospital admission rates for chronic obstructive pulmonary disease in England: national cross-sectional study. Thorax 2011;66:191-6.
- McAllister DA, Morling JR, Fischbacher CM, et al. Socioeconomic deprivation increases the effect of winter on admissions to hospital with COPD: retrospective analysis of 10 years of national hospitalisation data. Prim Care Respir J 2013;22:296-9.
- Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, et al. Indicators of socioeconomic position (part 1). J Epidemiol Community Health 2006;60:7-12.
- Marmot MG. Understanding social inequalities in health. Perspect Biol Med 2003; 46(3 Suppl): S9-23.
- Schünemann HJ, Puhan M, Goldstein R, et al. Measurement properties and interpretability of the chronic respiratory disease questionnaire (CRQ). COPD 2005;2:81-9.
- Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. Lancet Respir Med 2014;2:195-203.
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005;2:75-9.
- Steiner M, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. Pulmonary Rehabilitation: Time to breathe better. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Resources and organisation of Pulmonary Rehabilitation services in England and Wales 2015. London: Royal College of Physicians, 2015.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society Technical Standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J 2014;44:1428-46.
- Eisner MD, Blanc PD, Omachi TA, et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. J Epidemiol Community Health 2011;65:26-34.
- Garrod R, Malerba M, Crisafulli E. Determinants of success. Eur Respir J 2011;38:1215-18.
- Brown AT, Hitchcock J, Schumann C, et al. Determinants of successful completion of pulmonary rehabilitation in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:391-7.
- Spruit MA, Augustin IM, Vanfleteren LE, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. Eur Respir J 2015;46:1625-35.

What authors say about our submission process

"Excellent submission process, simple and smooth"

"Straightforward submission process, can't think of any areas for improvement"

Publish your research with us

We publish over 60 peer-reviewed journals serving researchers and clinicians in many specialties including cardiology, neurology, public health, allied health and more.

One of them could be the right home for your next research paper.



Research hosted on Highwire - your paper will be easily found and accessible



Fast and streamlined submission process



Extremely competitive review and publication time



Wide international reach through our well-connected media relations team and our expert marketers



bmj.com receives 15m visits per month and 6m pageviews per month



Open Access options across our portfolio of journals, including a suite of fully Open Access titles

Visit journals.bmj.com for more information on how you can submit

BMJ



Build your knowledge

Access hundreds of online CME learning modules in over 70 clinical and non clinical specialty topics.

Minor surgery for GPs
Diabetes
ECG skills
NICE guidelines
Cardiology

Foundation skills
Respiratory
Surgical skills
Oncology
Paediatrics

Doctor £90* | **Nurse/OHP £65*** | **Student £32***

learning.bmj.com/subscribe

*prices are for an annual subscription and exclude VAT

ARTIGO ORIGINAL

Ensaio aleatorizado controlado de CPAP *versus* ventilação não invasiva para tratamento inicial da síndrome de hipoventilação por obesidade

Mark E Howard,^{1,2,3,4} Amanda J Piper,⁵ Bronwyn Stevens,^{1,2} Anne E Holland,^{1,6,7} Brendon J Yee,⁵ Eli Dabscheck,^{4,6} Duncan Mortimer,⁴ Angela T Burge,⁶ Daniel Flunt,⁵ Catherine Buchan,⁶ Linda Rautela,^{1,2} Nicole Sheers,^{1,2} David Hillman,⁸ David J Berlowitz^{1,2,3}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208559>).

Para ver as afiliações dos autores, ler o final do artigo

Correspondência para

Dr Mark E Howard, Bowen Centre, Austin Hospital, Heidelberg, VIC 3084, Australia. mark.howard@austin.org.au

O estudo australiano descobriu que o CPAP oferece benefícios semelhantes na ventilação não-invasiva no síndrome de hipoventilação de obesidade severa.

Recebido a 29 de fevereiro de 2016

Revisto a 13 de agosto de 2016

Aceite a 13 de outubro de 2016

Publicado primeiro online a 16 de novembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209607>

Para citar: Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al Thorax 2017; 72:437-444.

RESUMO

Contexto A síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO) é a indicação mais frequente de ventilação em casa, embora permaneça por esclarecer qual a terapêutica ideal, em especial na doença grave. Comparámos a ventilação por pressão positiva binível e contínua das vias aéreas (pressão positiva das vias aéreas [PAP] binível; CPAP) para tratamento da SHO grave.

Métodos Realizámos um ensaio multicêntrico, com grupos paralelos e dupla ocultação para o tratamento inicial da SHO, aleatorizando os participantes para PAP binível ou CPAP noturnas durante 3 meses. O *endpoint* primário era a frequência de fracasso do tratamento (internamento hospitalar, insuficiência ventilatória persistente ou não adesão); os *endpoints* secundários incluíam a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) e a sonolência.

Resultados Foram aleatorizados 60 participantes; 57 concluíram o seguimento e foram incluídos na análise (média de idades 53 anos, índice de massa corporal 55 kg/m², PaCO₂ 60 mm Hg). Não se registou qualquer diferença no fracasso do tratamento entre os grupos (PAP binível, 14,8% vs. CPAP, 13,3%, p=0,87). A adesão ao tratamento e o PaCO₂ em vigília foram similares após 3 meses (5,3 horas/PAP binível noturna, 5,0 horas/CPAP noturna, p=0,62; PaCO₂ 44,2 e 45,9 mm Hg, respetivamente, p=0,60). As diferenças intergrupos na melhoria da sonolência (Escala de Sonolência de Epworth 0,3 (IC 95% -2,8 - 3,4), p=0,86) e QVRS (Short Form (SF)36-SF6d 0,025 (IC 95% -0,039 - 0,088), p=0,45) não foram significativas. A gravidade da insuficiência ventilatória (PaCO₂) no início do estudo foi o único preditor significativo de insuficiência ventilatória persistente aos 3 meses (OR 2,3, p=0,03).

Conclusões Na SHO grave com diagnóstico recente, a PAP binível e a CPAP originaram melhorias similares na insuficiência ventilatória, na QVRS e na adesão. O PaCO₂ no início do estudo permitiu prever insuficiência ventilatória persistente durante o tratamento. São necessários estudos prolongados para determinar se estes tratamentos apresentam diferenças no custo-eficácia ou no impacto sobre a mortalidade.

Número de registo do ensaio ACTRN12611-000874910, resultados.

INTRODUÇÃO

De todas as complicações relacionadas com a obesidade mórbida, o desenvolvimento de insuficiência ventilatória é uma das mais devastadoras, acarretando um risco de mortalidade quatro

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A pressão positiva nas vias aéreas e a ventilação não invasiva proporcionam benefícios similares no tratamento inicial da síndrome de hipoventilação por obesidade grave?

Que conclusão foi alcançada?

► A taxa de fracasso do tratamento, a melhoria da insuficiência ventilatória e a qualidade de vida relacionada com a saúde foram similares em ambos os grupos, após 3 meses de tratamento.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o primeiro ensaio que compara a pressão positiva contínua nas vias aéreas com a ventilação não invasiva na síndrome de hipoventilação por obesidade grave.

vezes superior se não for tratada.¹ Conhecido como síndrome de hipoventilação por obesidade (SHO), estamos a assistir a um aumento da prevalência deste problema paralelamente ao aumento da obesidade em todo o mundo² e é a indicação mais frequente de ventilação não invasiva em casa em muitos países.^{3,4} Se não forem devidamente geridos, os indivíduos com SHO correm o risco de hipertensão pulmonar, *cor pulmonale* e insuficiência respiratória instável. Comparativamente com a obesidade mórbida eucápnica, a SHO está associada a uma taxa mais elevada de internamentos hospitalares, a uma maior utilização de recursos de cuidados intensivos e a uma mortalidade substancial.^{1,5} Além do mais, diminuem também a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) e a capacidade funcional, incluindo atividade física.^{6,7} A terapêutica com pressão positiva nas vias aéreas (PAP) é eficaz em muitos casos no controlo da insuficiência ventilatória; mas é frequente o fracasso do tratamento.^{8,9}

Não foi estabelecida a modalidade ideal de terapêutica PAP para a SHO. Permanece por esclarecer se uma CPAP mais simples e menos dispendiosa, orientada para o controlo da obstrução das vias aéreas superiores e que aumentasse

os volumes pulmonares, será tão eficaz quanto as terapêuticas por PAP binível que, adicionalmente, proporcionam suporte de pressão inspiratória para aumentar o volume tidal.¹⁰⁻¹¹ Ensaios anteriores para a SHO mais ligeira sugerem que tanto a CPAP como a PAP binível proporcionam melhorias similares da insuficiência ventilatória, nos sintomas e na sonolência num período de 2-3 meses.^{7,12} Um destes estudos excluía doentes com hipoventilação grave persistente noturna na primeira noite com CPAP.⁷ Além do mais, este ensaio utilizou uma PAP binível que se baseava no esforço inspiratório do doente para acionar o suporte pelo ventilador (modalidade espontânea). Nesta modalidade, podem ocorrer apneias centrais ou a incapacidade de acionar o ventilador durante a fase inspiratória,¹³ conduzindo a hipoxemia persistente e perturbação do sono.¹⁴ As modalidades de ventilador com temporização espontânea procuram superar este problema através de uma respiração fornecida pelo ventilador na ausência de esforços adequados pelo doente, embora um ensaio recente com doentes com SHO mais ligeira em ambulatório não tenha determinado qualquer benefício comparativamente com a CPAP.¹² O presente ensaio pretendeu abordar estas deficiências para ajudar a resolver dúvidas quanto à escolha da terapêutica para a SHO, incluindo as suas formas mais graves. Comparou o impacto de uma CPAP mais simples e menos dispendiosa com a PAP binível sobre o fracasso do tratamento, incluindo reinternamento hospitalar. A PAP binível foi implementada na modalidade de temporização espontânea, a fim de minimizar a incapacidade de acionar o ventilador e, potencialmente, otimizar o suporte ventilatório proporcionado por esta modalidade de PAP. O estudo incluiu todos os níveis de gravidade da SHO, não restringindo a gravidade inicial da insuficiência ventilatória nem a hipoxemia a variantes mais ligeiras.

MÉTODOS

Participantes

Foram recrutados participantes com diagnóstico primário de SHO (índice de massa corporal [IMC] >30 kg/m² e PaCO₂ diurno >45 mm Hg) nos serviços de insuficiência ventilatória da *Austin Health*, do *Alfred Hospital* (Melbourne) e do *The Royal Prince Alfred Hospital* (Sydney), na Austrália. Os potenciais participantes eram excluídos se apresentassem outra doença que pudesse contribuir para hipoventilação, incluindo doença neuromuscular, anomalias na parede torácica, medicamentos depressores respiratórios, DPOC ou um rácio FEV₁/FVC <70% após broncodilatadores. Os participantes apresentavam-se por referência como doentes estáveis em ambulatório ou após internamento hospitalar com acidose respiratória aguda e estabilização inicial com PAP binível. O pH do sangue arterial situava-se no intervalo normal (7,35-7,45) na aleatorização, para ambos os grupos. Não era necessária uma polissonografia de diagnóstico, mas era realizada extraprotocolo quando clinicamente indicada. Era permitido o suporte ventilatório (PAP binível ou CPAP) prévio, desde que tivesse tido uma duração <1 mês nos 3 meses anteriores à inscrição.

Desenho do estudo e intervenção

Este ensaio aleatorizado, com dupla ocultação e grupos paralelos, comparou a PAP binível com a CPAP em casos incidentes de SHO ao longo de 3 meses. O grupo da PAP binível recebeu ventilação não invasiva, utilizando uma modalidade de suporte ventilatório espontânea e temporizada. Utilizou-se a CPAP de pressão fixa no grupo de CPAP. O protocolo incluía uma alteração planeada para a PAP binível em caso de fracasso do tratamento no grupo de CPAP. Realizou-se uma polissonografia para facilitar a titulação das configurações da PAP na aleatorização (dados no suplemento *online*). Fez-se a titulação da CPAP ou da pressão expiratória binível para superar acontecimentos obstrutivos. No grupo de PAP binível, o débito do

ventilador e o suporte de pressão foram titulados de modo a superar a hipoventilação noturna. Adicionou-se oxigénio suplementar para manter SpO₂ ≥90%. Não foi formalmente prescrita qualquer recomendação alimentar nem um programa de exercício.

O projeto foi aprovado pelas Comissões de Ética para Investigação Humana da *Austin Health*, do *Alfred Hospital* e do *The Royal Prince Alfred Hospital* e todos os participantes forneceram consentimento informado escrito. O estudo está registado em anzctr.org.au (ACTRN12611000874910).

Aleatorização e ocultação

A informação demográfica, os dados antropomórficos, o histórico médico e os medicamentos foram recolhidos aquando do recrutamento. Mediu-se a espirometria e os gases sanguíneos arteriais diurnos em posição sentada para avaliar os critérios de elegibilidade. Após a recolha dos dados no início do estudo, os participantes foram atribuídos aleatoriamente (1:1) utilizando um sistema de aleatorização protegido baseado na *web* (<http://www.randomization.com>) com um tamanho de bloco de quatro. Manteve-se a ocultação da atribuição utilizando envelopes selados opacos. Os dispositivos utilizados tinham capacidade para administrar CPAP e PAP binível (VPAP III STA, *ResMed*, *Bella Vista*, Austrália; *Harmony*, *Philips Respironics*, EUA), permitindo assim a ocultação do estado de saúde junto dos participantes e dos avaliadores.

Endpoints

Mediu-se o controlo da insuficiência ventilatória, a utilização de cuidados de saúde, a mortalidade, a QVRS, a adesão ao tratamento e a atividade física. O *endpoint* primário de fracasso do tratamento foi definido, *a priori*, como qualquer um entre internamento hospitalar, insuficiência ventilatória persistente ou agravada (incapacidade de PaCO₂ descer abaixo de 60 mm Hg no período de 3 meses ou de aumento do PaCO₂ desde 10 mm Hg relativamente ao início do estudo, em qualquer altura) ou não adesão (definida como utilização média de PAP de <2 horas por noite desde a última revisão, durante duas revisões consecutivas).⁹⁻¹⁵⁻¹⁷

Consultas hospitalares, insuficiência ventilatória e adesão

Mediram-se os gases sanguíneos arteriais diurnos em posição sentada com ar ambiente durante pelo menos 10 minutos, a par dos dados antropomórficos, no início do estudo e após 1 e 3 meses. Registaram-se as consultas hospitalares e com profissionais de saúde, os medicamentos, a utilização de oxigénio e a participação em atividades (ex. trabalho, estudo e tarefas domésticas) após 2 semanas e no final de cada mês de tratamento, através de uma entrevista estruturada. Um avaliador separado e sem ocultação fez o *download* da utilização diária de PAP a partir do dispositivo, após 1 e 3 meses.

QVRS, fatores de risco cardiovascular, função pulmonar e atividade física

Os participantes responderam a questionários que mediam a sonolência (Escala de Sonolência de Epworth),¹⁸ a QVRS genérica (*Short Form 36*¹⁹⁻²⁰ e respiratória (Questionário sobre Insuficiência Respiratória Grave)²¹ no início do estudo e após 3 meses. Colheu-se uma amostra de sangue venoso de manhã e em jejum no início do estudo e após 3 meses para análise de hemoglobina, perfil lipídico, hemoglobina A1C e proteína C-reativa. Foram medidas as pressões inspiratória e expiratória máximas e a atividade física (tempo sedentário, atividade física moderada a vigorosa e número de passos por dia) no início do estudo e após 3 meses (dados no suplemento *online*).

Análise estatística

As características no início do estudo foram expressas como média e DP ou percentagens com IC de 95% e comparadas com

o teste t de Student e análise χ^2 , respetivamente. A proporção dentro de cada grupo com fracasso do tratamento (*endpoint* primário) foi calculada intergrupos com a análise χ^2 , com uma amostra de 60 a proporcionar uma potência de 80% para detetar uma diferença de 33% intergrupos.

Foram utilizados modelos lineares mistos para analisar os efeitos fixos de grupo (PAP binível ou CPAP), tempo (início do estudo, 1 e 3 meses após o início do tratamento) e sua interação, sobre a análise dos gases sanguíneos arteriais, fatores de risco cardiovascular, atividade física e QVRS, com o participante como ordenada na origem aleatória (constante), ajustados com a máxima verosimilhança restrita e uma estrutura de covariância autorregressiva para ajustar para correlação em série ao longo do tempo (*xtmixed*, STATA software, V.11, StataCorp, College Station, Texas, EUA). Os *endpoints* foram avaliados em todos os três pontos temporais, tendo igualmente sido determinada a interação dos pontos temporais com o grupo. As presunções do modelo foram verificadas analisando curvas residuais. Utilizou-se uma análise da intenção de tratar. Avaliou-se a relação entre potenciais variáveis de previsão (preditores independentes baseados na literatura existente e na plausibilidade biológica) e a insuficiência ventilatória persistente após 3 meses, calculando OR univariadas (normalizadas para variáveis contínuas).

RESULTADOS

Características dos participantes

Foram aleatorizados 60 participantes em 170 pessoas avaliadas para elegibilidade entre 1 de novembro de 2011 e 31 de dezembro de 2013 (Figura 1). A recolha dos dados foi concluída em 30 de junho de 2014, após o cumprimento da meta de recrutamento. A média de idades era 53 anos (DP 10), IMC 54,9 kg/m² (DP 11,9) e PaCO₂ 59,6 mm Hg (DP 13,8) sem diferença entre

os grupos no que toca às características no início do estudo (Quadro 1). Trinta e quatro participantes utilizaram a terapêutica com PAP antes da aleatorização, 21 com PAP binível (iniciada durante um internamento agudo) e 13 com CPAP (12 em ambulatório antes da referência e 1 durante um internamento agudo). Na polissonografia de diagnóstico (n=47, 22 no grupo de PAP binível e 25 no grupo de CPAP), o índice apneia-hipopneia médio foi de 82 acontecimentos por hora (DP 45,1) com saturação de oxigénio <90% para 67% (DP 31,4%) do sono (sem diferença intergrupos). Dois participantes do grupo de PAP binível e um do grupo de CPAP abandonaram o estudo e não foram incluídos na análise do *endpoint* primário. Todos os participantes foram incluídos nos modelos mistos para a análise dos *endpoints* secundários. Os critérios de transição da CPAP para a PAP binível no grupo de CPAP não ocorreram antes de 3 meses para qualquer participante e todos mantiveram a CPAP. Após a titulação com polissonografia, a pressão expiratória positiva nas vias aéreas (EPAP) média era de 11,9 cm H₂O (DP 2,3), a pressão inspiratória positiva nas vias aéreas (IPAP) de 19,3 cm H₂O (DP 2,8) e a taxa de 15,0 respirações/min. (DP 2,7) no grupo de PAP binível. A CPAP média era de 15,2 cm H₂O (DP 2,8).

Endpoint primário: fracasso do tratamento

Não se registou qualquer diferença na proporção de participantes com fracasso do tratamento após 3 meses (PAP binível 14,8% vs. CPAP 13,3% (diferença intergrupos 1,5% [IC 95% -16,6% a 19,6%], p=0,87, PAP binível n=27, CPAP n=30, Figura 2). Este resultado não se alterou com a inclusão na análise, como fracassos de tratamento, dos doentes que se retiraram durante o estudo (PAP binível 20,7% vs. CPAP 16,1%, p=0,65) e não se observou qualquer relação entre o centro de estudo e o fracasso do tratamento. A adesão (média na revisão final 5,3 horas/noite

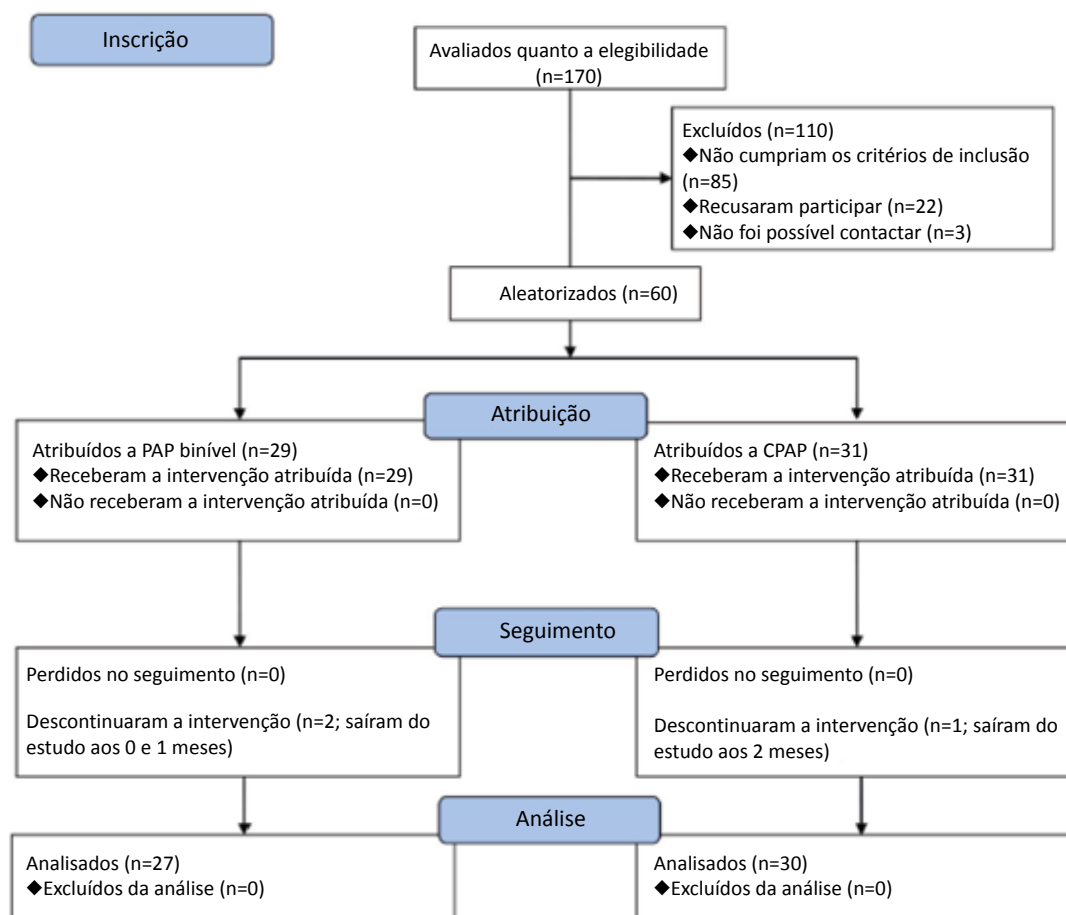


Figura 1 luxograma de participantes ao longo do estudo (diagrama *consort*). PAP, pressão positiva nas vias aéreas.

Quadro 1 Características no início do estudo

	PAP binível (n=29)	CPAP (n=31)
Idade (anos)	53,2 (10,7)	52,9 (10,0)
Sexo (% masculino)*	48,3% (30,1% a 66,5%)	58,1% (40,7% a 75,4%)
Apresentação*	37,9% Agudo (20,3% a 55,6%)	45,2 Agudo (27,6% a 62,7%)
Comorbidades (n)	3,43 (1,85)	2,94 (1,44)
IMC (kg/m ²)	55,3 (12,9)	54,5 (11,0)
Perímetro do pescoço (cm)	48,9 (5,85)	49,9 (3,76)
Perímetro da cintura (cm)	147,4 (22,9)	146,1 (16,7)
Perímetro da anca (cm)	154,1 (25,7)	155,5 (20,5)
Rácio cintura:anca	0,966 (0,119)	0,945 (0,078)
Terapêutica anterior com PAP*	44,8% (26,7 a 62,9%)	67,7% (51,3% a 84,2%)
Espirometria		
FEV ₁ (l)	1,99 (0,83)	1,85 (0,68)
FEV ₁ (% prevista)	64,0 (17,8)	60,3 (15,4)
FVC (l)	2,49 (1,03)	2,32 (0,90)
FVC (% prevista)	62,0 (18,2)	57,4 (16,8)
FER (percentagem)	81,2 (8,98)	80,6 (5,79)
GSA (avaliação dos critérios de inclusão)		
pH	7,37 (0,05)	7,37 (0,04)
PaCO ₂ (mm Hg)	60,1 (17,2)	59,1 (9,9)
PaO ₂ (mm Hg)	60,2 (11,7)	61,1 (13,2)
Bicarbonato (mmol)	31,8 (7,61)	33,5 (4,10)
Excesso de base	7,49 (8,41)	7,73 (5,96)
Oxigênio suplementar*	13,8% (3,9 a 31,7%)	16,1 (5,4% a 33,7%)

Os valores representam a média (DO) ou * percentagem (IC de 95%).

GSA, gases sanguíneos arteriais; IMC, índice de massa corporal; FER, débito expiratório forçado, FER₁/FVC; PAP, pressão positiva nas vias aéreas.

[2,63] PAP binível, 5,0 horas/noite [2,4] CPAP; com adesão <2 horas/noite, PAP binível 14,8% *versus* CPAP 10,0% [diferença intergrupos 4,8% [-12,4% a 22,0%], $p=0,58$]), os internamentos hospitalares (PAP binível 11,1% *vs.* CPAP 10,0% [diferença intergrupos 1,1% [-14,9% a 17,1%], $p=0,89$]) e a hipercápnia grave persistente (PaCO₂ ≥60 mm Hg: PAP binível 0,0% *vs.* CPAP 6,9% [diferença intergrupos 6,9% [-2,3% a 16,1%], $p=0,20$; 0% em ambos os grupos aos 3 meses]) foram similares em ambos os grupos (Figura 2). Observaram-se melhorias similares no PaCO₂, PaO₂ e bicarbonato após 1 e 3 meses de tratamento em cada grupo, mas nenhuma interação grupo/tempo significativa (Figura 3A-C). Contudo, verificou-se uma tendência para que mais doentes do grupo de CPAP apresentassem PaCO₂ persis-

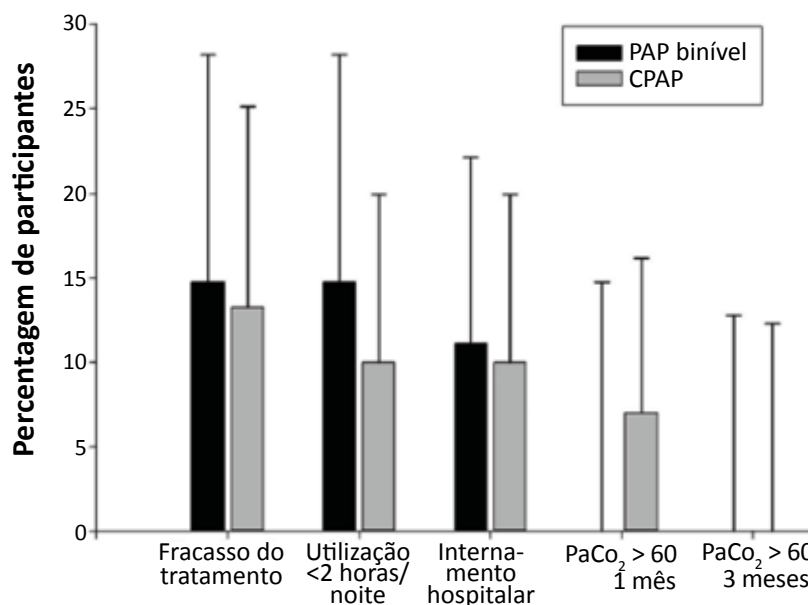
tentemente elevado (>45 mm Hg) após 1 mês (CPAP 65,5% [IC 95% 45,7% a 82,1%], PAP binível 39,1% [IC 95% 19,7 a 61,5], $\chi^2=3,59$, $p=0,058$), mas essa tendência era menos evidente após 3 meses (CPAP 53,6% [IC 95% 33,9% a 72,5%], PAP binível 37,0% [IC 95% 19,4% a 57,6%], $\chi^2=1,52$, $p=0,218$). Nenhum dos participantes necessitou de oxigênio suplementar após a titulação final da terapêutica com dispositivo, com polissonografia. Não foram relatados efeitos acidentais durante o estudo.

Endpoints secundários e exploratórios

QVRS e sonolência

A sonolência e a QVRS melhoraram com o tratamento, sem diferença intergrupos no grau de melhoria observado (Figura

Figura 2 Fracasso do tratamento. Percentagem de participantes com fracasso do tratamento aos 3 meses, definido como utilização do dispositivo <2 horas por noite, em duas revisões consecutivas, um internamento hospitalar durante o ensaio ou PaCO₂ persistentemente acima de 60 mm Hg. As barras de erro representam IC de 95% para a proporção (horas, as unidades de PaCO₂ são mm Hg). PAP, pressão positiva nas vias aéreas.



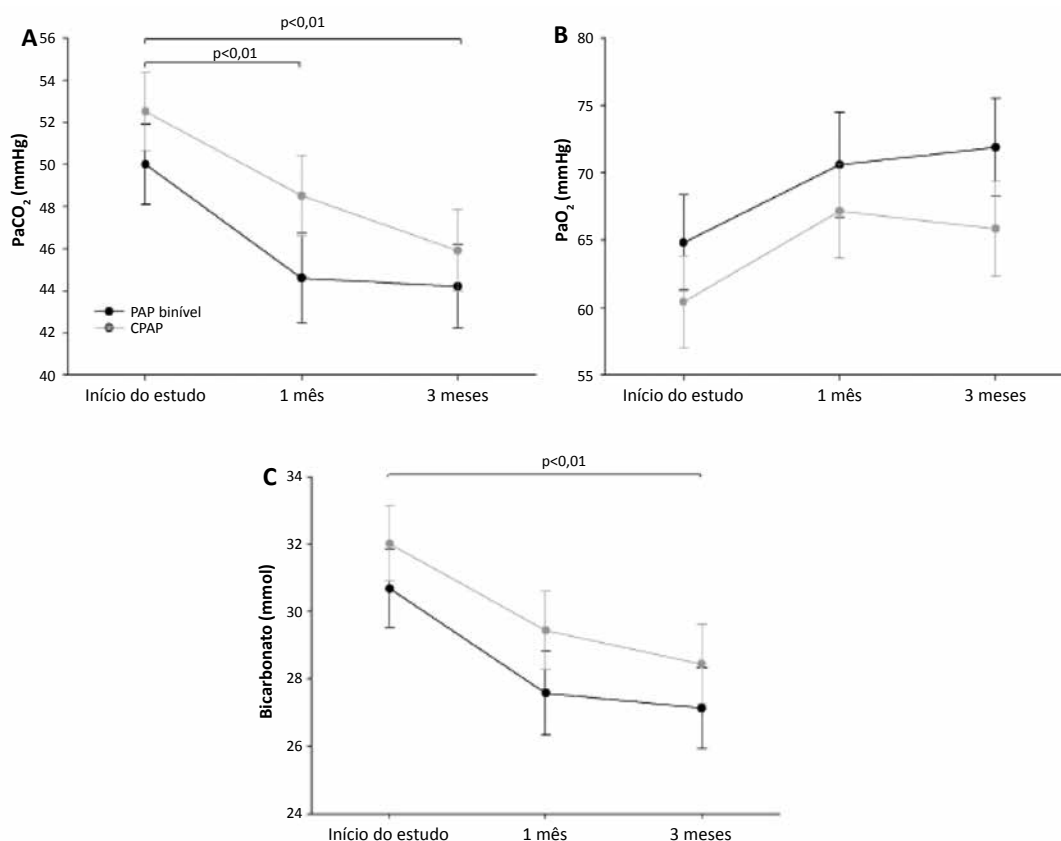


Figura 3 Análise dos gases sanguíneos arteriais: (A) PaCO₂; (B) PaO₂; (C) Bicarbonato. Análise dos gases sanguíneos arteriais diurnos no início do estudo (aleatorização), 1 e 3 meses após o tratamento com pressão positiva das vias aéreas binível (PAP) ou CPAP (médias e IC de 95%).

4). Os *scores* médios na Escala de Sonolência de Epworth desceram de um nível ligeiro de sonolência crônica para o intervalo normal (11,8 a 7,4 para todos os participantes, $p < 0,01$, Figura 4A). A QVRS genérica e específica da saúde respiratória também melhorou entre o início do estudo e os 3 meses, em ambos os grupos, com melhorias em todas as subescalas, exceto na dor física (ver Figura 4B, C e quadro suplementar *online* S1). Incluía-se aqui a melhoria nas subescalas relacionadas com a saúde mental e a função física. Não se observaram interações grupo/tempo significativas.

Fatores de risco cardiovascular, atividade física e função pulmonar

Não se registou qualquer diferença nos marcadores de risco cardiovascular entre os grupos de PAP binível e CPAP (Quadro 2). Tanto o colesterol total como as lipoproteínas de alta densidade aumentaram após 3 meses; observou-se no entanto também uma tendência não significativa de aumento das lipoproteínas de baixa densidade. A hemoglobina A1C desceu ligeiramente e não se observou qualquer alteração na pressão arterial. O peso também diminuiu em ambos os grupos, com uma perda média de 6,7 kg para todos os participantes ao longo de 3 meses (Figura 4D), com aumentos não significativos da atividade física (Quadro 2). A pressão inspiratória máxima aumentou em ambos os grupos (Quadro 2).

Preditores de insuficiência ventilatória persistente

Uma análise exploratória avaliou a relação entre a insuficiência ventilatória persistente aos 3 meses ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) e variáveis de previsão (ver quadro suplementar *online* S2). Apenas o PaCO₂ na apresentação inicial apresentou uma relação significativa com a insuficiência ventilatória persistente (OR 2,3, $p = 0,03$). Os indivíduos no quartil mais alto na apresentação ($\text{PaCO}_2 > 62$ mm Hg) corriam um risco oito vezes superior de insuficiência ventilatória persistente (OR 8,2, $p = 0,02$) compa-

rativamente com os indivíduos no quartil mais baixo ($\text{PaCO}_2 \leq 50$ mm Hg). Em sintonia com este achado, os indivíduos com um pH mais baixo ou um nível de bicarbonato mais elevado na apresentação tinham uma tendência não significativa para um risco acrescido de insuficiência ventilatória persistente aos 3 meses. Observaram-se tendências semelhantes com o avançar da idade, um FEV₁ absoluto mais baixo e um menor índice de perturbação respiratória no início do estudo em polissonografia.

DISCUSSÃO

Nos indivíduos com diagnóstico recente de SHO, este projeto determinou que a CPAP e a PAP binível produziam taxas similares de fracasso do tratamento e proporcionavam melhorias similares no controlo da insuficiência ventilatória, na QVRS e nos fatores de risco cardiovascular após 3 meses de tratamento, embora se observasse uma tendência para uma mais rápida da remissão da insuficiência ventilatória no grupo da PAP binível. A população do projeto incluía os indivíduos com insuficiência ventilatória grave e também utilizou uma modalidade controlada de ventilação no grupo de PAP binível para proporcionar esta terapêutica na sua forma ideal e maximizar a probabilidade de identificar uma diferença entre os grupos. A insuficiência ventilatória ligeira persistente foi frequente após 3 meses de tratamento, sendo a gravidade da insuficiência ventilatória na apresentação o único preditor claro. Estes achados sugerem que a CPAP pode ser utilizada com segurança para tratar SHO isolada com todas as gravidades após estabilização inicial e com monitorização cuidadosa.

A mortalidade e a morbilidade muito elevadas associadas à SHO levaram os médicos a utilizar terapêuticas com PAP para minimizar estes riscos. Embora a CPAP possa dar origem a melhorias substanciais na insuficiência ventilatória em doentes com hipoventilação por obesidade grave, é evidente que a hipoventilação noturna e a hipercápnia diurna podem persistir nal-

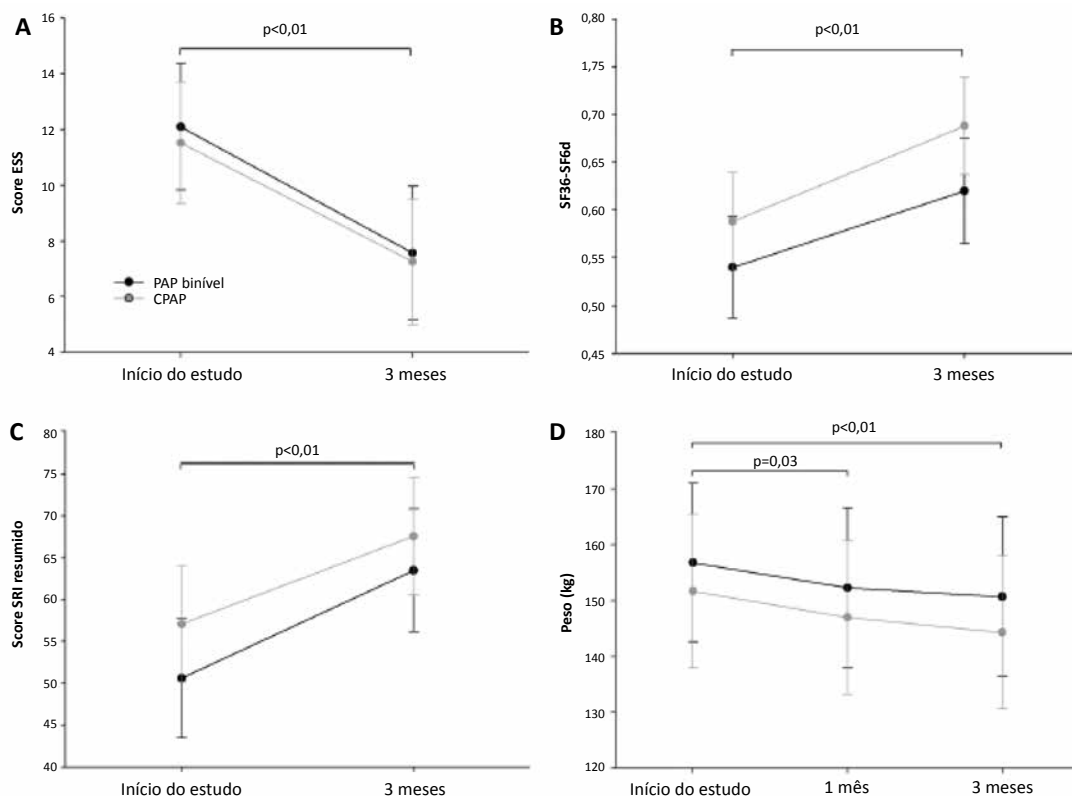


Figura 4 Sonolência, qualidade de vida relacionada com a saúde e peso. (A) Sonolência (ESS, Escala de Sonolência Epworth), (B) qualidade de vida genérica (SF36, *Short Form 36*), (C) qualidade de vida específica da saúde respiratória (SRI, Questionário sobre Insuficiência Respiratória Grave) e (D) peso no início do estudo e 3 meses após o tratamento com pressão positiva das vias aéreas (PAP) binível ou CPAP (médias e IC de 95%).

guns doentes com SHO submetidos a este tratamento.⁸ Isto não será talvez surpreendente, considerando que a CPAP aborda apenas alguns dos supostos mecanismos da SHO. É expectável que a CPAP melhore o trabalho de respiração acrescido relacionado com obstrução das vias aéreas superiores durante o sono (apneia obstrutiva do sono [AOS]) e aumentando os volumes pulmonares de modo a reduzir a resistência das vias aéreas e a limitação de fluxo evidenciada com volumes reduzidos e recrutar o pulmão com atelectasia.^{22, 23} Não é no entanto expectável que resolva o trabalho de respiração devido a uma reduzida *compliance* da parede torácica na obesidade grave, nem que corrija diretamente a hipercápnia com um aumento do volume tidal. Os médicos procuraram utilizar ventilação não invasiva (normalmente PAP binível) para resolver estes últimos problemas, sendo a SHO atualmente a indicação mais frequente de ventilação não invasiva em muitos países.^{3, 4} Contudo, os nossos resultados corroboram e, dado incluírem casos mais graves (PaCO_2 e IMC de inclusão mais elevados e FVC mais reduzida), ampliam os achados de dois ensaios aleatorizados controlados anteriores com CPAP versus PAP binível, ao sugerir que a CPAP proporciona melhorias similares na insuficiência ventilatória e nos sintomas face à PAP binível após 3 meses de tratamento, independentemente da modalidade.^{7, 12} No presente ensaio, observou-se uma tendência para os indivíduos com AOS mais grave terem uma menor probabilidade de insuficiência ventilatória após 3 meses, sustentando a ideia de que a obstrução das vias aéreas superiores durante o sono (corrigida tanto com CPAP como PAP binível) é um dos determinantes importantes da resposta ao tratamento.²⁴ O presente projeto não foi dotado de potência suficiente para discernir se a gravidade da AOS poderia prever o controlo da insuficiência ventilatória apenas com CPAP.

Constatámos melhorias na sonolência subjetiva e na QVRS genérica e específica da saúde respiratória após 3 meses de tratamento, em ambos os grupos, sendo que a sonolência média regressou aos níveis normais da população.^{18, 20} Em consonância

com os achados dos ensaios aleatorizados anteriores na SHO mais ligeira e em ambulatorio, não se observou qualquer diferença entre os grupos de CPAP e PAP binível nesta população com insuficiência ventilatória mais grave.^{7, 12} É interessante notar que as pressões nos músculos inspiratórios melhoraram com a terapêutica PAP e que foi também recentemente relatado um aumento do FEV_1 .¹² A perda de peso e o recrutamento do pulmão com atelectasia com maiores volumes pulmonares poderão explicar estes achados, uma vez que a alteração da capacidade residual funcional afeta as pressões musculares.^{22, 23}

A SHO está associada a uma incidência elevada de fatores de risco cardiovascular e a insuficiência cardíaca.¹ Procurámos determinar se a PAP poderá melhorar alguns destes riscos. O peso diminuiu em ambos os grupos, conforme trabalho anterior.^{7, 25} Não avaliamos a composição corporal nem se alguma da perda de peso estaria relacionada com diurese após o início da terapêutica PAP. Contudo, num estudo anterior, a perda de peso num grupo similar de doentes com SHO deveu-se essencialmente à perda de massa gorda.²⁵ A hemoglobina A1C diminuiu ligeiramente, o que sugere um melhor controlo glicémico. Subjetivamente, o funcionamento físico melhorou nos *scores* de QVRS, o que explica potencialmente esta diminuição, embora não tenhamos sido capazes de demonstrar melhorias na atividade física medida objetivamente. Uma maior atividade física após o início do tratamento na SHO foi anteriormente relacionada com perda de peso, especialmente a perda de gordura.²⁵ Na população de doentes muito graves neste projeto, a atividade no início do estudo era muito reduzida, mesmo em comparação com relatos anteriores na SHO.²⁵ A ausência de alteração na atividade durante o tratamento sugere que a correção da sonolência e a insuficiência ventilatória, por si só, não são suficientes para melhorar um comportamento complexo como a atividade física.

O único preditor significativo de insuficiência ventilatória persistente após 3 meses foi o grau de insuficiência ventilatória (PaCO_2) na apresentação, com um risco oito vezes superior para

Quadro 2 Atividade física, marcadores cardiovasculares e função ventilatória

	PAP binível		CPAP		
Quintil IMD	Início do estudo	3 meses	Início do estudo	3 meses	Valor de p
Marcadores cardiovasculares					
Hemoglobina	145 (3,6)	148 (3,6)	145 (3,4)	140 (3,5)	Grupo 0,99, tempo <0,41 interação 0,09
Hemoglobina A1C	6,79 (22)	6,45 (0,22)	6,62 (0,21)	6,50 (0,21)	Grupo 0,58, tempo <0,03 interação 0,28
PCR	10,4 (2,1)	8,1 (2,1)	17,3 (2,0)	11,7 (2,0)	Grupo 0,02, tempo <0,25 interação 0,23
Colesterol total	4,31 (0,20)	4,96 (0,20)	4,33 (0,19)	4,89 (0,19)	Grupo 0,96, tempo <0,01 interação 0,78
HDL	1,04 (0,058)	1,15 (0,058)	1,11 (0,055)	1,12 (0,055)	Grupo 0,39, tempo <0,01 interação 0,09
LDL	2,58 (0,18)	2,95 (0,18)	2,55 (0,17)	2,91 (0,17)	Grupo 0,90, tempo <0,06 interação 0,97
TSH	3,06 (0,44)	2,43 (0,45)	2,07 (0,43)	2,09 (0,43)	Grupo 0,11, tempo <0,13 interação 0,26
Pressão arterial - sistólica	135 (3,7)	137 (4,1)	134 (3,8)	137 (3,8)	Grupo 0,80, tempo 0,63 interação 0,90
Pressão arterial - diastólica	77 (2,4)	78 (2,6)	76 (2,4)	80 (2,4)	Grupo 0,58, tempo 0,93 interação 0,23
Pressões nos músculos respiratórios					
PIM % prevista	56,2 (4,7)	66,5 (4,8)	46,6 (4,6)	54,6 (4,6)	Grupo 0,14, tempo 0,01 interação 0,66
PEM % prevista	91,3 (5,4)	85,6 (5,6)	85,3 (5,2)	90,9 (5,3)	Grupo 0,42, tempo 0,19 interação 0,006
SNIP % prevista	71,7 (5,2)	81,7 (5,2)	63,0 (4,4)	73,6 (4,4)	Grupo 0,20, tempo 0,03 interação 0,91
Tempo sedentário em vigília min/dia					
Atividade física	937 (35,6)	902 (38,2)	914 (33,0)	872 (32,1)	Grupo 0,63, tempo 0,28 interação 0,88
AFMV min/dia *	14,5 (4,1-33,4)	19,7 (2,3-34,5)	9,0 (2,1-29,2)	18,5 (7,2-42,7)	Grupo 0,63, tempo 0,27
Passos/dia	4135 (689)	4332 (730)	3847 (635)	5059 (621)	Grupo 0,76, tempo 0,73 interação 0,18

Os valores representam médias marginais estimadas (EP) de análises de modelos mistos para marcadores de risco cardiovascular, função pulmonar e atividade física, exceto no caso de *, que representa a mediana (IQR). Os resultados de significância referem-se aos efeitos do grupo (PAP binível vs. CPAP), tempo (início do estudo vs. 3 meses) e a sua interação. PCR, proteína C reativa; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; PEM, pressão expiratória máxima; PIM, pressão inspiratória máxima; APMV, atividade física moderada a vigorosa; PAP, pressão positiva nas vias aéreas; SNIP, débito inspiratório nasal de ponta; TSH, hormona estimuladora da tireoide.

os indivíduos com um PaCO_2 de >62 mm Hg. Observou-se uma tendência para os indivíduos com uma função ventilatória mais débil (FEV_1 mais reduzido) e idade mais avançada apresentarem um risco mais elevado e, conforme mencionado acima, os indivíduos com acontecimentos obstructivos mais frequentes durante o sono apresentavam geralmente um melhor controlo da hipercápnia durante o tratamento após 3 meses. A SHO está associada a um grau superior de défice ventilatório do que o expectável apenas para o grau de obesidade, possivelmente devido a obesidade mais central.²² Esta realidade, em conjunto com uma maior resistência nas vias aéreas, conduz a um maior trabalho de respiração, pelo que não surpreende que uma função ventilatória mais deteriorada permita prever hipercápnia persistente. A população do nosso estudo tinha AOS grave e é possível que os doentes com SHO e AOS mais ligeira respondam de modo diferente à CPAP comparativamente com a PAP binível. A adesão à terapêutica com PAP foi anteriormente relacionada com um melhor controlo da insuficiência ventilatória e, embora não tenhamos conseguido replicar claramente este achado, observámos uma tendência similar.⁹ Em estudos retrospectivos, os preditores da sobrevivência na SHO incluem a idade, marcadores inflamatórios elevados e PaO_2 baixo.¹⁵ É importante notar que uma melhoria da insuficiência ventilatória (redução do PaCO_2) com o tratamento também permite prever uma melhor sobrevivência, pelo que parece ser um marcador útil de êxito do tratamento.

Este projeto incluiu participantes com insuficiência ventilatória e obesidade mais graves do que os ensaios anteriores com SHO, mas ainda constatou que a CPAP proporcionava benefícios similares aos da PAP binível. Não é surpreendente constatar que as pressões necessárias para controlar a obstrução das vias aéreas superiores tenham sido superiores às dos ensaios com SHO mais ligeira.^{7,12} A PAP binível foi aplicada na modalidade ST com um elevado suporte de pressão, numa tentativa de otimizar a ventilação, pelo que não estamos em condições de comentar se uma modalidade espontânea teria proporcionado

uma eficácia similar. Os participantes foram rastreados rigorosamente quanto a outras causas de insuficiência ventilatória, pelo que os resultados se aplicam apenas à SHO pura. Embora o *endpoint* clínico de fracasso do tratamento tenha sido similar em ambos os grupos, seria necessária uma maior potência e um seguimento mais longo para detetar diferenças subtis entre os grupos, além de que não foi abordada a mortalidade. O estudo foi concebido com uma potência que permitisse detetar uma diferença de 33% no fracasso do tratamento (pressupondo 40% de fracasso do tratamento no grupo de CPAP), que era aparentemente realista com base nas taxas de não adesão publicadas e de insuficiência ventilatória persistente.^{8,9,15,16,26,27} A diferença observada intergrupos foi de 1,5%. Os componentes de fracasso do tratamento (não adesão, internamento hospitalar e insuficiência ventilatória grave persistente) foram considerados clinicamente importantes, na sua totalidade. Contudo, aos 3 meses, nenhum dos participantes apresentava insuficiência ventilatória grave persistente, por isso esta não contribuiu para a incidência de fracasso do tratamento, ao passo que 12% não aderiram ao tratamento e 11% tiveram internamentos hospitalares. Este projeto avaliou marcadores de risco cardiovascular, não tendo detetado qualquer diferença entre grupos, mas não avaliou os acontecimentos cardiovasculares ou a função cardíaca. Recorreu-se a polissonografia para facilitar a otimização das configurações da PAP no início do projeto, embora não fosse utilizada para avaliar o controlo da hipoventilação noturna no final do estudo, baseando-se nos gases sanguíneos arteriais diurnos para determinar o controlo da insuficiência ventilatória.

CONCLUSÕES

Este estudo multicêntrico determinou que a PAP binível e a CPAP proporcionavam um controlo similar da insuficiência ventilatória, internamentos hospitalares e QVRS, na SHO recém-diagnosticada. A adesão ao tratamento também foi similar. Este estudo vem ampliar os trabalhos anteriores, ao inclui

doentes que se apresentaram como casos agudos no hospital, com doença mais grave, em conjunto com a utilização de PAP binível em modalidade espontânea temporizada para otimizar o controle da hipoventilação noturna. A gravidade da insuficiência ventilatória na apresentação foi o único preditor significativo de insuficiência ventilatória persistente aos 3 meses. São necessários estudos mais prolongados para determinar se existe alguma diferença no impacto sobre a mortalidade, considerando o risco elevado nesta população, e se qualquer um dos tratamentos proporciona uma vantagem econômica em saúde.

Afilições dos autores

¹Institute for Breathing and Sleep, Heidelberg, Australia

²Austin Health, Heidelberg, Australia

³University of Melbourne, Parkville, Australia

⁴Monash University, Clayton, Australia

⁵Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia

⁶Alfred Health, Melbourne, Australia

⁷La Trobe University, Melbourne, Australia

⁸Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, Australia

Contribuições MEH co-desenvolveu e elaborou o protocolo, conduziu estatísticas, análise dos participantes recrutados, redigiu o manuscrito e gerou figuras; DJB co-desenvolveu e redigiu o protocolo, escreveu o conselho de revisão institucional, aplicou a, análise co-desenvolvida, gerou a sequência de alocação aleatória, atribuiu os participantes e editou o manuscrito; AJP co-desenvolveu e redigiu o protocolo, fez a análise co-desenvolvida dos participantes recrutados e editou o manuscrito; AEH e BJJ co-desenvolveram o protocolo, recrutaram os participantes, analisou e editou o manuscrito; DH co-desenvolveu o protocolo, análise e editou o manuscrito. BS contribuiu para o design, o recrutamento dos participantes, recolheu e inseriu os dados, realizou a análise e editou o manuscrito; ED, DM, ATB, DF, CB, LR e NS contribuíram para a concepção, o recrutamento dos participantes, recolheram os dados de entrada e editaram o manuscrito.

Financiamento Este projeto iniciado por um investigador foi financiado por uma concessão irrestrita da Fundação ResMed, San Diego, Califórnia, EUA.

Conflitos de interesses MEH reportou os subsídios da ResMed Foundation, durante a realização do estudo; apoio não financeiro da Philips Respironics, fora do trabalho enviado. AJP reporta os subsídios da ResMed Foundation, fee da ResMed, fee da Philips Respironics, durante a realização do estudo; fee da SenTec, fora do trabalho enviado. DM relatórios de subvenções da Fundação ResMed, durante a condução do estudo; Bolsas da National Health e Medical Research Council, subsídios da Victoria Neurotrauma Initiative, fora o trabalho enviado. BS, AEH, BJJ, ED, ATB, DF, CB, LR, NS, DH e DJB relatam uma gratificação da ResMed Foundation, durante a realização do estudo.

Aprovação ética Comitê de Ética Austin Health Human Research.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

REFERÊNCIAS

- Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalised patients: prevalence, effects and outcome. *Am J Med* 2004;116:1-7.

- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- Garner DJ, Berlowitz DJ, Douglas J, et al. Home mechanical ventilation in Australia and New Zealand. *Eur Respir J* 2013;41:39-45.
- Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003;123:67-79.
- Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001;120:377-83.
- Hida W. Quality of life in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep Breath* 2003;7:1-2.
- Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63:395-401.
- Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, et al. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007;131:1678-84.
- Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:57-62.
- Mokhlesi B, Tulaimat A. Recent advances in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest* 2007;132:1322-36.
- Zwillich C, Welsh CH. Hypercapnic obstructive sleep apnea: an underappreciated marker of severity. *Chest* 2007;132:1729-30.
- Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. *Pickwick study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:86-95.
- Contal O, Adler D, Borel JC, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest* 2013;143:37-46.
- Fanfulla F, Taurino AE, Lupo ND, et al. Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 2007;101:1702-7.
- Budweiser S, Riedel SG, Jörres RA, et al. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med* 2007;261:375-83.
- Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesityhypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-94.
- Heinemann F, Budweiser S, Dobroschke J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2007;101:1229-35.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, et al. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ* 1993;306:1440-4.
- Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:4.
- Windisch W, Freidel K, Schucher B, et al. The Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire: a specific measure of health-related quality of life in patients receiving home mechanical ventilation. *J Clin Epidemiol* 2003;56:752-9.
- Piper AJ, Grunstein RR. Big breathing: the complex interaction of obesity, hypoventilation, weight loss and respiratory function. *J Appl Physiol* 2010;108:199-205.
- Steier J, Jolley CJ, Seymour J, et al. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax* 2009;64:719-25.
- Berger KI, Goldring RM, Rapoport DM. Obesity hypoventilation syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:253-61.
- Murphy PB, Davidson C, Hind MD, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:727-34.
- Richards D, Bartlett DJ, Wong K, et al. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2007;30:635-40.
- Kawata N, Tatsumi K, Terada J, et al. Daytime hypercapnia in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832-8.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



RV/JUN16/003

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seraam.frontoffice.seraamhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **NOME DO MEDICAMENTO:** Revinty Ellipta. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Revinty Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA:** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** **Asma:** Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta, de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada: doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de curta ação 'conforme o necessário'. **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com FEV₁ previsível normal $<70\%$ (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** **Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg):** - Adultos e adolescentes ≥ 12 anos Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. Necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser tomado um agonista beta, de curta duração, por inalação, para o alívio imediato. Deve considerar-se uma dose inicial de 92/22 mcg para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças <12 anos** A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg):** Adultos ≥ 18 anos Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica:** Não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais:** **Idosos (> 65 anos)** e **Compromisso renal:** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático:** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 mcg. **Modo de administração:** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** **Deterioração da doença:** Não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo. Os doentes não devem interromper a terapêutica na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta. **Broncospasmo paradoxal** Pode ocorrer com um aumento imediato na pieira após a administração. Deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico. **Doentes com compromisso hepático:** Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 mcg. **Efeitos sistémicos dos corticosteroides** Podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas recitadas durante longos períodos (ocorrência muito menos provável do que com corticosteroides orais). Incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicómotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças). Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas. **Hiperglicémia** Notificados casos de aumentos nos níveis de glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus. **Pneumonia em doentes com DPOC:** Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos. Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados. Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave. **Pneumonia em doentes com asma:** A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 mcg foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 mcg ou placebo. Não foram identificados fatores de risco. **Excipientes:** Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações:** **Frequentes** - Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta. **Doenças do sistema imunitário:** **Raros** - Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes** - Cefaleia **Raros** Tremor. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Raros** - Ansiedade. **Doenças cardíacas:** **Pouco frequentes** - Extra-sístoles, **Raros** - Palpitações, taquicardia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** **Muito frequentes** - Nasofaringite, **Frequentes** - Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonía. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes** - Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, dorralgia, fraturas, espasmos musculares. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequentes** - Pirexia. **TITULAR DA AIM:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** outubro 2016. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; **Regime de comparticipação:** Escalão B. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso, contactar a Secção de Assuntos Médicos de BIAL - Portela & C^ª, S.A. Tel.: 229866100. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: BIAL-Portela & C^ª S.A. - À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S.Mamede do Coronado. • NIPC 500 220 913. DIDSAM161108

Brimica[®]

Genuair[®]

brometo de acilidínio + formoterol

NOVO

Melhoria dos sintomas matinais, diurnos e noturnos de DPOC¹, levando a uma melhor qualidade de vida vs. monoterapia^{1,2*}



A. MENARINI PORTUGAL

A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.
Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2A
Rua dos Malhões nº1, 2770 - 071 Paço de Arcos

NIPC: 501 572 570 T. +351 210 935 500
Email: menporfarma@menarini.pt
www.menarini.com

Referências bibliográficas:

- 1) Brimica Genuair. Resumo das características do medicamento. Última revisão: 22/08/2016
2) D'Urzo AD, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acilidínio bromide/formoterol fumarate: the 24-week randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res. 2014; 15(1):123.
RCM disponível a pedido.

Bim/34_1/2017

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao Infarmed, I.P. (Tel: +351 21 798 71 40; Fax: +351 21 798 73 97; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt; internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seraam.frontoffice.seraamhomepage>). **Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação.** Cada dose administrada (a dose libertada pelo bocal do inalador) contém 396 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 340 microgramas de acilidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Corresponde a uma dose medida de 400 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 343 microgramas de acilidínio) e uma dose medida de 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Cada dose administrada contém aproximadamente 11 mg de lactose (mono-hidratada). Pó branco ou esbranquiçado num inalador branco com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem laranja. Indicações terapêuticas: Brimica Genuair é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **Posologia e modo de administração:** Posologia: A dose recomendada é de uma inalação de Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas duas vezes por dia. Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deverá ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida. Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso da função renal ou hepática. **População pediátrica** - Não existe utilização relevante de Brimica Genuair em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC. Modo de administração - via inalatória. Os doentes devem ser instruídos sobre o procedimento correto de administração do medicamento. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Asma: Brimica Genuair não deverá ser utilizado na asma; não foram realizados estudos clínicos. Broncospasmo paradoxal: Em estudos clínicos, não se observou broncospasmo paradoxal com Brimica Genuair na dose recomendada. No entanto, observou-se broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas inalatórias. Nesse caso, o medicamento deverá ser interrompido e deverá ser considerado outro tratamento. Não se destina a utilização em episódios agudos: Brimica Genuair não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. Efeitos cardiovasculares: Os doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, arritmia recentemente diagnosticada nos últimos 3 meses, QTc (método de Bazett) acima de 470 mseg ou que foram hospitalizados nos últimos 12 meses por insuficiência cardíaca das classes funcionais III e IV da "New York Heart Association" foram excluídos dos estudos clínicos, pelo que Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes. Em alguns doentes, os agonistas β_2 -adrenérgicos podem produzir aumentos da frequência cardíaca e da tensão arterial e alterações no eletrocardiograma (ECG) tais como aplanamento da onda T, depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QTc. Caso ocorram estes efeitos, poderá ser necessário descontinuar o tratamento. Os agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de ou com prolongamento do intervalo QTc ou tratados com medicamentos que afetem o intervalo QTc. Efeitos sistémicos: Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, doenças convulsivas, tireotoxicose e feocromocitoma. Poderão observar-se efeitos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia com doses elevadas de agonistas β_2 -adrenérgicos. Normalmente, a hipocalcemia é transitória, não exigindo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcemia poderá ser potenciada pela hipoxia e pelo tratamento concomitante. A hipocalcemia aumenta a suscetibilidade para arritmias cardíacas. Devido à sua atividade anticolinérgica, Brimica Genuair deverá ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado (ainda que o contacto direto do medicamento com os olhos seja pouco provável). A xerostomia que tem sido observada com o tratamento anticolinérgico pode, a longo prazo, estar associada a cáries dentárias. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A administração de Brimica Genuair com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β_2 -adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada, pelo que a mesma não é recomendada. O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteróides ou diuréticos não poupadores de potássio poderá potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas β_2 -adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante. Os bloqueadores β -adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito dos agonistas β_2 -adrenérgicos. Se forem necessários bloqueadores β -adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos cardioseletivos, embora também estes devam ser administrados com precaução. Brimica Genuair deverá ser administrado com precaução em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, tais como inibidores da monoaminooxidase, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos ou macrólidos, dado que a ação do formoterol, um componente de Brimica Genuair, no sistema cardiovascular poderá ser potenciada por estes medicamentos. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc estão associados a um aumento do risco de arritmias ventriculares. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas mais frequentemente notificadas com Brimica Genuair foram rinofaringite (7,9%) e cefaleias (6,8%). **Frequentes:** Rinofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, abscesso dentário, insónia, ansiedade, cefaleias, tonturas, tremor, fadiga, diarreia, náuseas, xerostomia, mialgia, espasmos musculares, edema periférico e aumento da creatina fosfoquinase no sangue. **Pouco frequentes:** Hipocalcemia, hiperglicemia, agitação, disgeusia, visão turva, taquicardia, prolongamento do QTc no eletrocardiograma, palpitações, distonia, irritação da garganta, estomatite, erupção cutânea, prurido, retenção urinária e aumento da tensão arterial. **Raras:** Hipersensibilidade e broncospasmo, incluindo paradoxal. **Descobertas:** Angioedema, reação anafilática. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suécia. **Representante Local do Titular da A.I.M.:** A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A., Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A, Rua dos Malhões nº. 1, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal, Tel: +351 210 935 500

Informações revistas em Agosto de 2016. Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado: A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento comparticipado - Escalão B (Regime Geral 69%; Regime Especial 84%)