

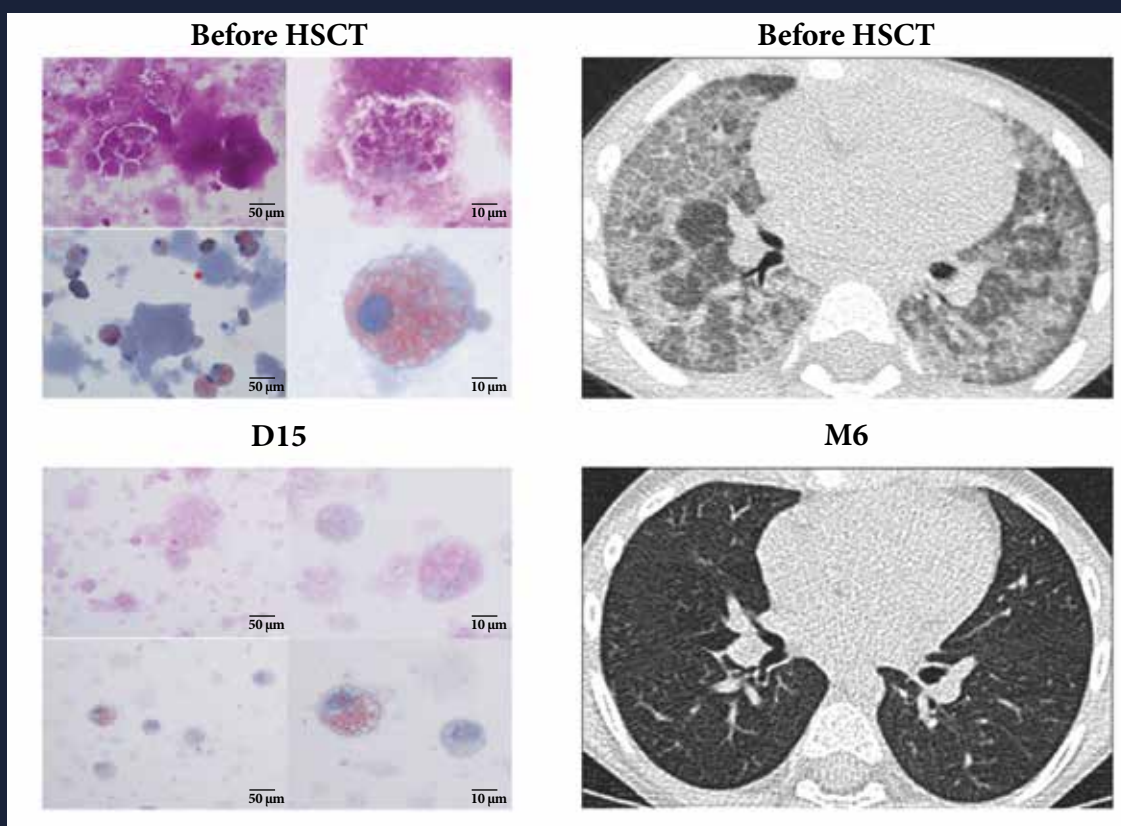
# Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF  
DISEASE IN  
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



[thorax.bmj.com](http://thorax.bmj.com)  
[adc.bmj.com](http://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. Pedese 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](mailto: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 FARMACÉUTICA** 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 Algé

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society  
Impact Factor: 9.655

**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) J-L Pepin (France)  
R Chambers (UK) M Polkey (UK)  
T Coleman (UK) J Quint (UK)  
GJ Criner (USA) N Rahman (UK)  
J Davies (UK) K Robinson (USA)  
A Floto (UK) S Shaheen (UK)  
M Griffiths (UK) R Stevens (USA)  
L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf  
N Hopkinson (UK) (The Netherlands)  
S Janes (UK) C Wainwright  
B Kampman (UK) (Australia)  
B Mohklesli (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**

P Murphy (UK)

**President, British Thoracic Society**

Professor M Woodhead

**Editorial Office**

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

T: +44 (0)20 7383 6373

E: [thorax@bmj.com](mailto: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: © 2018 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 2 Número 4

## Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

julho / agosto 2018

### Edição Portuguesa N.º 4 julho / agosto 2018 - Volume 2

#### 149 Editorial

#### 151 Editorial

151 Política orientadora para redução do peso da DPOC: o papel da investigação epidemiológica

#### 152 Doença pulmonar obstrutiva crónica

152 A duração do período de consumo tabágico, por si só, fornece estimativas mais sólidas do risco de doença pulmonar obstrutiva crónica do que a medição em maços-ano

#### 160 Sono

160 Fenótipos polissonográficos e respetivas implicações cardiovasculares na apneia obstrutiva do sono

#### 169 Epidemiologia respiratória

169 Atividade física intensa nos tempos livres está associada a melhor função pulmonar: o estudo prospetivo ECRHS

#### 179 Artigo Original

179 Presença de atopia aumenta o risco de recidiva de asma

#### 185 Revisão

185 Gestão da asma grave problemática: para além das *guidelines*



## 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  
Email: [geral@medjournal.pt](mailto:geral@medjournal.pt)  
[www.medjournal.pt](http://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**

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.

#### Comissão Científica

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

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE

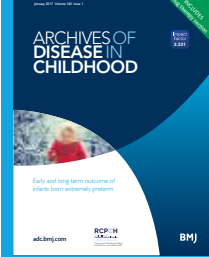
MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE  
Av. Ressano garcia, 39-7º Esq. 1070-234 Lisboa  
[www.l10n.pt](http://www.l10n.pt)

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 n.º1-a.

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €



**Editor in Chief**

Nick Brown

**Deputy Editors**

Patrick Cartledge (Commissioning)  
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](mailto:info.adc@bmj.com)

Twitter: @ADC\_BMJ

**Production Editor**

Malcolm Smith

E: [production.adc@bmj.com](mailto:production.adc@bmj.com)

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.258

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** © 2018 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

Impact Factor: 9.655

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 Udawadia (India)  
D Warburton (USA)  
M Whyte (UK)  
A Woodcock (UK)  
J Yorke (UK)  
H Zar (South Africa)

President, British Thoracic  
Society

Professor M Woodhead

## 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/>.

**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)  
I Noth (USA)  
B Mokhelesi (USA)

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

P Murphy (UK)

## Contact Details

### Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House, Tavistock  
Square, London, WC1H 9JR, UK  
E: [thorax@bmj.com](mailto: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](mailto:bts@brit-thoracic.org.uk)  
W: <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

### Customer Support

For general queries and support with subscriptions:  
T: +44 (0)20 7111 1105  
E: [support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)  
W: <https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

### Self-archiving and permissions

E: [bmj.permissions@bmj.com](mailto:bmj.permissions@bmj.com)  
W: [bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/](http://bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/)

### Advertising

W: [bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/](http://bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/)

### Display Advertising ROW

Sophie Fitzsimmons  
T: +44 (0)20 3655 5612  
E: [sfitzsimmons@bmj.com](mailto:sfitzsimmons@bmj.com)

### Online Advertising ROW

Marc Clifford  
T: +44 (0)20 3655 5610  
E: [mclifford@bmj.com](mailto:mclifford@bmj.com)

### Display & Online Advertising Sales Americas

American Medical Communications (AMC)  
T: +1 973 214 4374  
E: [rgordon@americanmedicalcomm.com](mailto:rgordon@americanmedicalcomm.com)

### Author Reprints

BMJ Reprints Team  
E: [admin.reprints@bmj.com](mailto:admin.reprints@bmj.com)

### Commercial Reprints ROW

Nadia Gurney-Randall  
M: +44 (0)7866 262344  
E: [ngurneyrandall@bmj.com](mailto:ngurneyrandall@bmj.com)

### Commercial Reprints Americas

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

### Production Editor

Emma Chan  
E: [production.thorax@bmj.com](mailto:production.thorax@bmj.com)

### For all other journal contacts:

<https://thorax.bmj.com/pages/contact-us/>

## Subscription Information

*Thorax* is published monthly (subscribers receive all supplements)

### Institutional Rates 2018

Print  
£790

#### 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 Rates 2018

Print (includes online access at no additional cost)  
£333

#### Online only

£182  
ISSN 0040-6376 (print)  
ISSN 1468-3296 (online)

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/>

# Editorial

Neste número divulga-se mais uma seleção de artigos recentemente editados nas revistas *Thorax* (que viu o seu fator de impacto recentemente ampliado para 9,655) e *Archives of Disease in Childhood*, que demonstram bem o impacto das doenças respiratórias crónicas em todos os grupos etários.

Estas doenças obrigam a cuidados específicos por parte dos profissionais de saúde que devem constantemente reforçar as suas competências. Mas estas têm de ser necessariamente estendidas a quem delas sofre, para que possam contribuir eficazmente para uma adequada gestão das suas patologias, que se mantêm com elevada morbilidade e considerável mortalidade.

No editorial que abre este número, Guy Marks a propósito do artigo de Bhatt e colaboradores que se igualmente se publica (“A duração do período de consumo tabágico, por si só, fornece estimativas mais sólidas do risco de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) do que a medição em maços-ano”), reflete sobre a indiscutível influência da exposição tabágica na etiopatogenia da DPOC e, consequentemente, na sua morbilidade e mortalidade.

E se a intensidade da exposição tabágica pode ter várias influências e condicionantes, nomeadamente da quantidade de cigarros fumados versus a duração da exposição como é sugerido na investigação de Bhatt, a qual, baseada na análises de dados transversal da coorte do estudo COPDgene, revela que a duração do período de consumo tabágico está mais fortemente associada à DPOC do que a medição em maços-ano, é indiscutível que importa continuar a promover e “aplicar políticas e práticas que previnam a adesão ao consumo tabágico e que apoiem a sua cessação”, tal como tem ocorrido no nosso país.

Mas, ao mesmo tempo, importa promover investigação epidemiológica sobre outras variáveis preveníveis que podem aumentar a incidência das doenças respiratórias crónicas, que vão da exposição ambiental no interior e no exterior dos edifícios à nutrição desde os primeiros anos de vida, não esquecendo a importância dos agentes infecciosos, cuja marcante influência se pode igualmente expressar desde a idade pediátrica. Este tipo de investigação conduzirá ao desenho de estudos controlados que poderão contribuir para “um mundo onde ninguém tenha problemas para respirar” o bem conhecido mote inspirador da Aliança GARD.

E num mundo de genótipos, fenótipos, endótipos,... como seria de antecipar, Zinchuk e colaboradores, analisando uma amostra transversal de adultos com apneia obstrutiva do sono (AOS) (estudo DREAM), demonstram que em cada uma das categorias tradicionais de gravidade da AOS há grupos de doentes diferentes alterações fisiológicas polissonográficas, as quais que podem ter implicações, quer no tratamento, quer mesmo no risco de morte.

No artigo “Atividade física intensa nos tempos livres está associada a melhor função pulmonar: o estudo prospetivo ECRHS”, Fuertes e colaboradores baseados nos dados recolhidos ao longo de 10 anos na coorte prospetiva europeia do reconhecido estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECRHS - *European Community Respiratory Health Survey*), reforçam a larga evidência epidemiológica que suporta a associação positiva entre a atividade física e a saúde respiratória em fumadores, embora não prevenindo o declínio dos parâmetros funcionais...

Teoh e colaboradores, num estudo pediátrico efetuado na Austrália em duas urgências hospitalares, incluindo doentes em agudização asmática dos 2 aos 16 anos, sugerem que sendo bem conhecido o papel etiopatogénico das infeções virais nas agudizações asmáticas em todos os grupos etários e que aqui se confirmou nesta amostra pediátrica, a deteção viral positiva revelou um impacto mínimo sobre a gravidade ou recuperação dos casos em agudização, ao contrário do efeito da atopia claramente associado ao aumento do risco de recidiva.

Finalmente Pike e colaboradores refletem sobre a importância e o valor das recomendações nacionais e internacionais existentes para a abordagem da asma em idade pediátrica suportadas em evidências razoavelmente sólidas, mas salientam que a asma pode ser efetivamente “problemática” numa minoria de casos e que, para estes asmáticos, importa que os sistemas de saúde garantam o recurso a outras metodologias de diagnóstico e de tratamento farmacológico e não farmacológico, que vão para além do convencional, o que implica uma efetiva rede de referência e consequente auditoria clínica...

Renovamos os votos de boas leituras e recordamos que continuamos disponíveis para a divulgação de iniciativas científicas, que incluam o âmbito das doenças respiratórias, contando com a presença de todos já na próxima reunião anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), que se realiza na Figueira da Foz de 28 a 30 de Setembro.

Mário Morais de Almeida

**Editor in Chief**  
Nick Brown  
**Deputy Editors**  
Patrick Cartledge  
(Commissioning)  
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)  
Ian Wacogne (Education & Practice)

**Senior Editor**  
Martin Ward Platt

**Archimedes Editor and Social Media**

Bob Phillips

**Global Child Health Editor**

Trevor Duke

**Adolescent Health Editor**

Donald Payne

**Drug Therapy Editor**

Dan Hawcutt

**Quality Improvement Editor**

Claire Lemer

**Images Editor**

Mark Tighe

**Voices, Lucina and Archivist**

Robert Scott-Jupp

**Associate Editors**

Rachel Agbeko

Karel Allegaert

Diana Baralle

Martin Bellman

Frances Bu'lock

Tim Cheetham

David Cottrell

Georgina Hall

Peter Hoyer

Stephanie Läer

Vic Larcher

Cynthia Mollen

Colin Powell

John Puntis

A V Ramanan

Andrew Riordan

Helen Sammons

Donna Stephenson

Robert Tasker

Paul Turner

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

## Statistical Editor

Tim Cole

## Statistical Advisors

Emmanouil Bagkeris

Mario Cortina Borja

Susan Charman

Sarah Donegan

Lindsay Gray

Sara Godward

Katie Harron

Eirini Koutoumanou

Sarah Nevitt

Snehal Pinto Pereira

Deborah Ridout

Andrea Sherriff

Angie Wade

## International Advisors

Zulfi A Bhutta

Leyla Namazova-Baranova

## RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President

Science & Research

## 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

**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

**NPPG**

Neonatal & Paediatric Pharmacists Group

*ADC* is the official journal of NPPG. NPPG members receive online access to *ADC* via the NPPG website.

**ESDPPP**  
The European Society for Developmental, Neonatal and Paediatric Pharmacology

## 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](http://adc.bmj.com))
- Sign up for an email alert to be notified when new content is added ([adc.bmj.com/cgi/alerts/etoc](http://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 2018

**Print**  
£941

### 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)

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

### Personal rates 2018

**Print** (includes online access at no additional cost)  
£430

### Online only

£193

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)

## 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](mailto:info.adc@bmj.com)

### Publisher

Christiane Notarmarco

### Associate Publisher

Richard Sands

### Senior Production Editor

Malcolm Smith

E: [production.adc@bmj.com](mailto: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](mailto: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: [sfzsimmons@bmj.com](mailto:sfzsimmons@bmj.com)

<http://group.bmj.com/advertising>

### Online Advertising Sales

Marc Clifford

T: +44 (0)20 7383 6161

E: [mclifford@bmj.com](mailto:mclifford@bmj.com)

<http://group.bmj.com/advertising>

### Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)

T: +1 973 214 4374

E: [rgordon@americanmedicalcomm](mailto:rgordon@americanmedicalcomm)

### Author Reprints

Reprints Administrator

E: [admin.reprints@bmj.com](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:enquiries@rcpch.ac.uk)

[www.rcpch.ac.uk](http://www.rcpch.ac.uk)

### For all other *Archives* journal contacts

<http://adc.bmj.com/site/help/index.xhtml>

# Política orientadora para redução do peso da DPOC: o papel da investigação epidemiológica

Guy B Marks<sup>1,2</sup>

A interessante análise transversal dos dados da coorte do estudo COPDGene, apresentada na *Thorax* por Bhatt e colegas, demonstra, como, aliás, seria de esperar, que a medição composta (multiplicativa) da exposição cumulativa ao fumo de tabaco, em «maços-ano», constitui um índice subótimo da exposição relativamente aos efeitos nos índices de obstrução das vias aéreas, volume pulmonar espirométrico e enfisema.<sup>1</sup> Tal não constitui qualquer surpresa, uma vez que não existe um fundamento biológico para partir do princípio de que os efeitos se manifestam de acordo com uma simples relação multiplicativa entre a duração do período de consumo tabágico e o número médio estimado de cigarros fumados por dia. Apesar de práticas, as medições compostas não são, em geral, suficientemente sólidas para a investigação epidemiológica. O presente estudo confirma que é quase sempre mais adequado (e seguro) analisar separadamente os componentes individuais da exposição e modelizar as interações entre eles.

Talvez o mais surpreendente seja a ausência quase total de efeitos do número médio estimado de cigarros fumados por dia nos *endpoints* espirométrico e radiológico. Os autores apresentam diversas potenciais explicações plausíveis para este achado negativo. Entre elas, referem-se as limitações metodológicas: erro de medição não diferencial na estimativa do número de cigarros fumados por dia e a variação limitada do número de cigarros fumados por dia na população do estudo. Todos os participantes na coorte do estudo COPDGene eram fumadores ou ex-fumadores com um histórico de tabagismo de, pelo menos, 10 maços-ano. É também provável que o método de recrutamento tenha favorecido pessoas com sintomas de doença pulmonar, apesar de terem sido excluídos os portadores de outras doenças pulmonares

além de DPOC e asma. Este facto pode ter limitado ainda mais o intervalo de variabilidade dos dados. Existem ainda potenciais explicações de natureza biológica para a ausência de relação com o número de cigarros fumados, nomeadamente a tendência para uma inalação mais profunda nos indivíduos que fumam menos cigarros (ou que fumam cigarros com menor teor de nicotina).<sup>2</sup> Não é, por isso, adequado o uso do termo sucinto «intensidade tabágica» para descrever o número de cigarros fumados por dia.

A questão principal levantada por este artigo é: onde é que isto nos leva? Desde há, pelo menos, 40 anos que têm sido recolhidas provas sólidas da provável associação causal entre tabagismo e morte devido a DPOC.<sup>3</sup> Praticamente ninguém duvida da necessidade de políticas e práticas que previnam a adesão ao consumo tabágico e que apoiem a sua cessação. É pouco provável que as alterações necessárias dependam de uma investigação mais aprofundada sobre a relação de resposta à dose entre o tabagismo e a DPOC. A Convenção-Quadro da Organização Mundial de Saúde para o Controlo do Tabaco, ratificada por 180 Estados, representando 90% da população mundial,<sup>4</sup> traça uma via de ação global. Designada por MPOWER<sup>5</sup>, compreende uma série de estratégias destinadas a serem aplicadas por médicos e agências governamentais, nomeadamente promoção e defesa da saúde (incluindo aconselhamento oportunista rápido por médicos), política fiscal, restrição de fumar em espaços públicos, como locais de trabalho, restaurantes e hospitais, proibição de qualquer tipo de promoção do tabaco (incluindo a introdução de embalagens lisas) e apoio a tentativas de cessação, assim como monitorização e avaliação. O setor da saúde pulmonar tem um importante papel a desempenhar, aderindo a esta campanha global e apoiando-a. Em alguns países, registou-se já um progresso substancial, com benefícios para a saúde,<sup>6</sup> mas na maior parte do mundo há ainda muito a fazer para conseguir esses benefícios.<sup>7</sup> Adicionalmente, a indústria do tabaco lutou com todas as forças, tanto de forma aberta<sup>8</sup> como dissimulada,<sup>9</sup> para defender os seus interesses comerciais.

É preciso opor uma resistência tenaz a estes esforços.

Há ainda espaço considerável para mais investigação epidemiológica sobre a DPOC, mas as vantagens de continuar a questionar o papel do tabagismo como causador desta doença são provavelmente reduzidas. Em vez disso, temos de nos concentrar na importância de outras causas possíveis e eventualmente evitáveis de DPOC, como a exposição ocupacional a poeiras e fumos,<sup>10</sup> a poluição do ar interior e exterior,<sup>11</sup> a nutrição no início de vida<sup>12</sup> e as infeções respiratórias, nomeadamente a tuberculose.<sup>13</sup> Uma melhor compreensão das funções de exposição-resposta para as referidas exposições deveria levar a ensaios controlados de grupos aleatorizados sobre intervenções ao nível comunitário, desenhados de forma a definir o papel dessas intervenções na prevenção do desenvolvimento da doença pulmonar crónica. Esta via de investigação, conjugada com uma ação concertada permanente contra o flagelo do tabaco, promete conduzir-nos a um mundo que irá respirar mais facilmente.

**Conflito de interesses** Nada a declarar.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

**Para citar** Marks GB. *Thorax* 2018;73:405–406.

Aceite a 29 de janeiro de 2018  
Publicado primeiro *online* a 14 de fevereiro de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/toraxjnl-2017-210722>

*Thorax* 2018;73:405–406.  
doi:10.1136/toraxjnl-2017-211356

## REFERÊNCIAS

- Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, *et al.* Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax* 2018;73:414–21.
- Scherer G, Lee PN. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature with metaanalysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:615–28.
- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525–36.
- World Health Organization. Tobacco free initiative. 2018. 4 Jan 2018. [http://www.who.int/tobacco/pu\\_blications/s/urveillance/reportontrendstobacco/moki/ng/en/index1.html](http://www.who.int/tobacco/pu_blications/s/urveillance/reportontrendstobacco/moki/ng/en/index1.html)
- Spires M, Rutkow L, Feldhaus I, *et al.* The World Health Organization's MPOWER framework and international human rights treaties: an opportunity to promote global tobacco control. *Public Health* 2014;128:665–7.
- Adair T, Hoy D, Dettrick Z, *et al.* 100 years of mortality due to chronic obstructive pulmonary disease in Australia: the role of tobacco consumption. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1699–705.
- Singh RJ, Lal P. Tobacco control in India: where are we? *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:288.
- Mitchell AD, Studdert DM. Plain packaging of tobacco products in Australia: a novel regulation faces legal challenge. *JAMA* 2012;307:261–2.
- Kalra A, Bansal P, Wilson D, *et al.* Documents reveal Philip Morris' campaign to subvert the world's anti-smoking treaty. London, UK: Reuters, 2017.
- Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, *et al.* Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64:6–12.
- Adam M, Schikowski T, Carsin AE, *et al.* Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:38–50.
- Stein CE, Kumar K, Fall CH, *et al.* Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997;52:895–9.
- Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, *et al.* Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138–46.

<sup>1</sup>Respiratory and Environmental Epidemiology, Woolcock Institute of Medical Research, Sydney, Australia

<sup>2</sup>South Western Sydney Clinical School, University of New South Wales, Sydney, Australia

**Correspondência para** Dr Guy B Marks, Respiratory and Environmental Epidemiology, Woolcock Institute of Medical Research, Sydney, NSW 2050, Australia; g.marks@unsw.edu.au

# A duração do período de consumo tabágico, por si só, fornece estimativas mais sólidas do risco de doença pulmonar obstrutiva crônica do que a medição em maços-ano

Surya P Bhatt,<sup>1,2</sup> Young-il Kim,<sup>3</sup> Kathy F Harrington,<sup>1</sup> John E Hokanson,<sup>4</sup> Sharon M Lutz,<sup>4</sup> Michael H Cho,<sup>5</sup> Dawn L DeMeo,<sup>5,6,7</sup> James M Wells,<sup>1,2</sup> Barry J Make,<sup>8</sup> Stephen I Rennard,<sup>9,10</sup> George R Washko,<sup>6,7</sup> Marilyn G Foreman,<sup>11</sup> Donald P Tashkin,<sup>12</sup> Robert A Wise,<sup>13</sup> Mark T Dransfield,<sup>1,2,14</sup> William C Bailey,<sup>1,2</sup> em nome dos investigadores do COPDGene

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210722>).

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

## Correspondência para

Dr Surya P Bhatt, Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL 35294, USA; [sbhatt@uabmc.edu](mailto:sbhatt@uabmc.edu)

Recebido a 3 de julho de 2017  
Revisto a 3 de novembro de 2017  
Aceite a 27 de novembro de 2017  
Publicado primeiro online a 11 de janeiro de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211356>

## RESUMO

**Contexto** O consumo de cigarros constitui o fator de risco mais importante para a DPOC. A carga tabágica é frequentemente medida em maços-ano, mas desconhece-se a importância relativa do número de cigarros fumados por dia em comparação com a duração do período de consumo tabágico, em termos de desenvolvimento de afeções pulmonares estruturais, obstrução das vias aéreas e evoluções clínicas funcionais.

**Métodos** Analisamos os dados transversais de uma coorte multicêntrica de grandes dimensões (COPDGene) de fumadores e ex-fumadores. O *endpoint* primário foi a obstrução das vias aéreas (FEV<sub>1</sub>/FVC) e os *endpoints* secundários incluíram cinco medições adicionais da doença: FEV<sub>1</sub>, enfisema identificado por TC, aprisionamento de ar identificado por TC, capacidade funcional (distância de marcha em 6 minutos, 6MWD) e morbidade respiratória (Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória, SGRQ). Foram calculados modelos lineares generalizados para comparar a importância relativa de cada variável tabágica para os *endpoints*, após ajuste para a idade, raça, sexo, índice de massa corporal, aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual. Calculamos também as médias ajustadas de cada *endpoint* em categorias de maços-ano e em grupos combinados categorizados por duração do período de consumo tabágico e por número de cigarros/dia, sendo também calculadas as tendências lineares das médias ajustadas para cada *endpoint* em grupos categorizados por número de cigarros/dia, duração do período de consumo tabágico e maços-ano.

**Resultados** Foram incluídos no estudo 10 187 indivíduos. No caso do FEV<sub>1</sub>/FVC, o coeficiente beta padronizado da duração do período de consumo tabágico foi superior ao do número de cigarros/dia e ao dos maços-ano ( $P < 0,001$ ). Após categorização, registou-se um aumento linear nas médias ajustadas do FEV<sub>1</sub>/FVC com aumento dos maços-ano (coeficiente de regressão  $\beta = -0,023 \pm \text{EP } 0,003$ ;  $P = 0,003$ ) e da duração do período de consumo tabágico em todas as categorias de número de cigarros/dia ( $\beta = -0,041 \pm 0,004$ ;  $P < 0,001$ ); no entanto, o declive foi relativamente plano para o número de cigarros/dia em todas as categorias de duração do período de consumo tabágico ( $\beta = -0,009 \pm 0,0009$ ;  $P = 0,34$ ). A força de associação da dura-

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Em termos de desenvolvimento de DPOC, qual é a importância relativa do número de cigarros fumados por dia em comparação com a duração do período de consumo tabágico?

### Que conclusão foi alcançada?

► Numa população de fumadores e ex-fumadores, verificamos que, apesar de o número médio de cigarros fumados por dia ser importante, a duração do período de consumo tabágico, por si só, apresenta uma associação mais forte a componentes da DPOC do que os maços-ano e que o número de cigarros/dia pode reduzir a associação entre o consumo de cigarros e as medições da DPOC em estudos epidemiológicos. Os nossos resultados têm implicações consideráveis em termos de saúde pública, podendo facilitar bastante a verificação do histórico tabágico e aumentar a exatidão da mesma.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Demonstramos que, dada a dificuldade da determinação do número de cigarros/dia, a duração do período de consumo tabágico está mais fortemente associada à DPOC do que a medição composta em maços-ano.

ção do período de consumo tabágico foi igualmente superior à dos maços-ano relativamente ao enfisema, aprisionamento de ar, FEV<sub>1</sub>, 6MWD e SGRQ.

**Conclusão** A duração do período de consumo tabágico, por si só, fornece estimativas mais sólidas do risco de DPOC do que o índice composto de maços-ano.

**Número de registo do ensaio** Resultados pós-ensaio; NCT00608764.

## CONTEXTO

A DPOC caracteriza-se por uma obstrução parcialmente reversível das vias aéreas e está normalmente associada a alterações estrutu-

**Para citar:** Bhatt SP, Kim Y, Harrington KF, et al. Thorax 2018;73:414–421.

rais na imagiologia pulmonar.<sup>1</sup> Embora a demonstração da obstrução das vias aéreas em espirometria seja uma condição *sine qua non* para o diagnóstico da DPOC, a probabilidade de um diagnóstico correto pré-análise depende da quantificação precisa dos fatores de risco e do peso dos sintomas. O consumo de cigarros constitui o fator de risco mais importante para a DPOC,<sup>1</sup> e, embora não esteja disponível uma estimativa exata de um efeito de limiar, verifica-se uma relação dose-efeito nos fumadores que desenvolvem DPOC. Foram já propostos diversos parâmetros para a medição da exposição ao tabaco, como a determinação da cotinina salivar e urinária. No entanto, estes processos são dispendiosos e não permitem uma estimativa exata da exposição cumulativa.<sup>2</sup> A DPOC é uma doença com um longo período de latência, sendo os questionários, por conseguinte, mais adequados para uma avaliação da exposição ao longo do tempo.<sup>3</sup>

A carga tabágica é frequentemente medida em maços-ano, o produto do número médio de maços de cigarros fumados por dia pela duração do período de consumo tabágico em anos. Para algumas doenças de início claro, foi determinado um perfil de risco para o tempo de exposição. Por exemplo, o cancro do pulmão está mais fortemente associado à duração do período de consumo tabágico do que à média do número de cigarros/dia.<sup>4-6</sup> Esta determinação proporciona conhecimentos de natureza mecanicista e tem implicações nas estratégias de cessação tabágica. O produto maços-ano assume igual peso tanto para o número de cigarros/dia como para a duração do período de consumo tabágico. E desconhece-se a importância relativa do número de cigarros/dia, em comparação com a da duração do período de consumo tabágico, para o desenvolvimento da DPOC. Embora a resposta ideal a esta questão pudesse ser obtida por um estudo desde o início do consumo tabágico até ao início da doença, na maior parte dos doentes, a DPOC só é diagnosticada muito tempo depois do seu início, pelo que adaptámos o método de comparação da gravidade da doença num intervalo de carga tabágica. De acordo com a nossa hipótese, o número de cigarros fumados por dia e a duração do período de consumo tabágico têm impactos diferentes na ocorrência e na gravidade dos componentes da DPOC, nomeadamente da obstrução das vias aéreas, das afeções pulmonares estruturais e das evoluções clínicas funcionais.

## MÉTODOS

### População do estudo

Analisámos os dados transversais de uma coorte multicêntrica de grandes dimensões (COPDGene), tendo os pormenores deste estudo sido anteriormente publicados.<sup>7</sup> Resumidamente, os participantes no COPDGene autoidentificaram-se como pertencentes às categorias rácicas/étnicas de brancos não hispânicos e de afro-americanos e incluíram fumadores e ex-fumadores (idades entre os 45 e os 80 anos), com um histórico tabágico de, pelo menos, 10 maços-ano. Foram excluídos os participantes com outras doenças pulmonares conhecidas além de asma, por exemplo, fibrose pulmonar, bronquiectasias extensivas e fibrose quística, excisão cirúrgica de, pelo menos, um lobo pulmonar (ou procedimento de redução pulmonar), cancro ativo em tratamento, suspeita de cancro do pulmão (massa pulmonar de grandes dimensões ou suspeita), elementos metálicos no tórax, exacerbação recente da DPOC tratada com antibióticos ou esteroides, cirurgia ocular recente, enfarte do miocárdio ou hospitalização por problema cardíaco recente, cirurgia torácica ou abdominal recente, impossibilidade de utilização do albuterol, histórico de radioterapia torácica ou participação de parentes de primeiro ou segundo grau no estudo. Todos

os participantes forneceram o consentimento informado por escrito, antes da sua inclusão na coorte. Foram excluídos os que apresentavam doença pulmonar conhecida além de DPOC e asma. As avaliações detalhadas do histórico tabágico, como a idade de início do consumo tabágico, a duração do período tabágico (calculada como a diferença entre a idade aquando da cessação ou da inclusão no estudo e a idade aquando da adesão ao tabagismo) e o número médio de cigarros por dia, foram registadas tal como relatadas pelos participantes no momento da sua inclusão. A carga tabágica foi também avaliada usando a medição tradicional em maços-ano, que corresponde ao produto do número médio de maços de cigarros fumados por dia pela duração do período de consumo tabágico em anos. A fim de atenuar os efeitos do tabagismo precoce no desenvolvimento do pulmão, analisámos também separadamente os participantes que iniciaram o consumo tabágico aos 18 anos de idade ou mais tarde.

### Medição da doença

O *endpoint* primário foi a obstrução das vias aéreas, medida através do rácio entre o FEV<sub>1</sub> e a FVC (FEV<sub>1</sub>/FVC). Os *endpoints* secundários incluíram cinco medições adicionais da doença: FEV<sub>1</sub>, enfisema identificado por TC, aprisionamento de ar identificado por TC, capacidade funcional através da distância de marcha em 6 minutos (6MWD) e morbidade respiratória de acordo com o Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória (SGRQ). A presença de DPOC foi principalmente avaliada por medição espirométrica e imagiológica e a carga de doença quantificada por meio de medições da qualidade de vida respiratória e da capacidade funcional. A DPOC foi definida de acordo com os critérios da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) de FEV<sub>1</sub>/FVC pós-broncodilatador <0,70. Os participantes com rácio normal, mas com previsão de FEV<sub>1</sub><80% foram categorizados como tendo doença não classificável ou espirometria alterada com rácio preservado, de acordo com a GOLD.<sup>8</sup>

Os exames de TC foram realizados com inspiração total (capacidade pulmonar total, CPT) e no final da expiração (capacidade funcional residual, CFR). Após segmentação e extrusão das vias aéreas de grandes e médias dimensões, o enfisema foi quantificado como percentagem do volume pulmonar em CPT com atenuação <-950 unidades Hounsfield (UH) por análise de máscara de densidade, utilizando o *software* 3D Slicer (<http://airwayinspector.acil-bwh.org/>).<sup>7</sup> A medição do enfisema identificado por TC apresenta uma boa correlação com a medição do enfisema em histopatologia.<sup>9</sup> O aprisionamento de ar foi quantificado como percentagem do volume pulmonar em CFR com atenuação <-856 UH. A qualidade de vida respiratória foi avaliada utilizando o SGRQ. A pontuação do SGRQ varia entre 0 e 100, indicando os valores mais elevados pior qualidade de vida respiratória.<sup>10</sup> Avaliámos a capacidade funcional com 6MWD, de acordo com as indicações da American Thoracic Society (Sociedade Torácica Americana) (ATS).<sup>11</sup>

### Análises estatísticas

Utilizámos dois métodos para a análise dos dados. (Consultar as informações suplementares *online* para mais pormenores). Em primeiro lugar, usando modelos lineares gerais, determinámos a relação de cada *endpoint* com as variáveis tabágicas (duração do período de consumo tabágico, número de cigarros/dia e maços-ano) como variáveis contínuas em modelos de efeitos fixos, após ajuste para a idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de

**Quadro 1** Características dos participantes

| Parâmetros                                                                            | n=10187       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Idade (anos)                                                                          | 59,6 (9,0)    |
| Sexo, mulheres (%)                                                                    | 4741 (46,5)   |
| Raça, afro-americana (%)                                                              | 3407 (33,4)   |
| Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )                                         | 28,8 (6,3)    |
| Carga tabágica em maços-ano                                                           | 44,2 (25,0)   |
| Duração do período de consumo tabágico (anos)                                         | 36,4 (10,0)   |
| Cigarros/dia                                                                          | 24,3 (11,3)   |
| Fumadores atuais (%)                                                                  | 5414 (53,2)   |
| FEV <sub>1</sub> (L)                                                                  | 2,24 (0,92)   |
| % de FEV <sub>1</sub> prevista                                                        | 76,4 (25,6)   |
| FVC (L)                                                                               | 3,30 (1,01)   |
| % FVC prevista                                                                        | 87,0 (18,3)   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                                                                 | 0,67 (0,16)   |
| Enfisema identificado por TC (%)                                                      | 6,2 (9,6)     |
| Aprisionamento de ar identificado por TC (%)                                          | 21,9 (19,9)   |
| Distância de marcha em 6 minutos (m)                                                  | 411,5 (121,6) |
| Pontuação no Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória (unidades) | 27,4 (22,9)   |

\* Salvo indicação em contrário, todos os valores correspondem à média (DP).

início do consumo tabágico e estado tabágico atual.<sup>12</sup> Para determinar a dimensão relativa dos efeitos, comparamos os coeficientes de regressão padronizados das variáveis tabágicas para associações com o *endpoint*. O *endpoint* primário foi o FEV<sub>1</sub>/FVC e repetimos estas análises para cada um dos *endpoints* secundários (enfisema identificado por TC, aprisionamento de ar identificado por TC, FEV<sub>1</sub>, 6MWD e SGRQ). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando os respectivos testes estatísticos indicaram uma probabilidade <0,05.

Em segundo lugar, a fim de facilitar a interpretação e aumentar a aplicabilidade num espectro de combinações de duração do período de consumo tabágico e número de cigarros/dia, categorizamos as variáveis tabágicas com incrementos de 10 unidades, de modo a criar intervalos coerentes para as três variáveis tabágicas. As seis medições da doença acima descritas foram tratadas como variáveis do *endpoint* e foram calculadas as respectivas médias ajustadas para cada um dos 23 grupos de combinações de duração do período de consumo tabágico e número de cigarros/dia, utilizando uma tabela 5×5 (foram criados 25 grupos, dois dos quais não foram avaliados, devido à ausência ou insuficiência de casos). Foram igualmente calculadas as médias ajustadas dos *endpoints* para cinco grupos de carga tabágica em maços-ano. As covariáveis utilizadas para o ajuste das médias dos *endpoints* foram idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual. Foram então traçadas as tendências lineares das médias ajustadas dos *endpoints* por duração do período de consumo tabágico e número de cigarros/dia categorizados, para representar as tendências das 23 médias ajustadas dos *endpoints* por número de cigarros/dia e duração do período de consumo tabágico, respetivamente (quadro suplementar 1 disponível [online](#)). Estas tendências fornecem informações sobre a importância relativa de uma variável tabágica em termos de DPOC quando a outra variável tabágica se mantém constante. Foram, adicionalmente, calculadas as tendências lineares das médias ajustadas dos *endpoints* para cinco grupos de carga tabágica em maços-ano. O declive linear por maços-ano foi representado graficamente para comparação com os declives lineares por duração do período de consumo tabágico e por número de cigarros/dia. Todas as análises foram efetuadas utilizando o sistema SAS V.9.4 (SAS Institute).

## RESULTADOS

### Características dos participantes

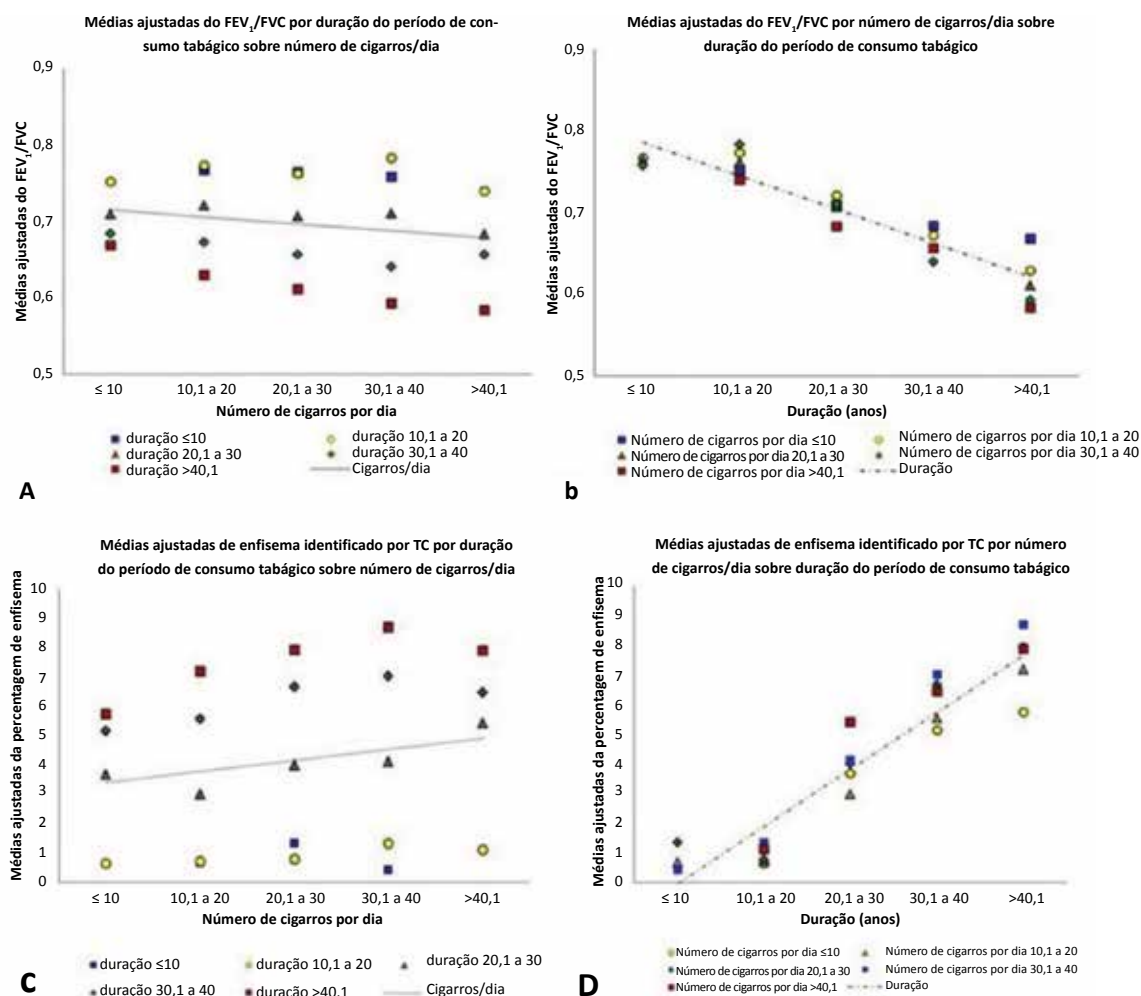
Foram incluídos no estudo COPDGene 10 300 indivíduos. Excluímos 108 participantes que não eram fumadores. Foi incluído na presente análise um total de 10 187 indivíduos, depois da exclusão de cinco casos colocados na categoria com duração do período de consumo tabágico de 0–10 anos e uma média de consumo de cigarros/dia >40,1 cigarros/dia, devido a um número insuficiente de casos. As características dos participantes incluídos são apresentadas no quadro 1. A idade média no momento da inclusão foi de 59,6 (9,0) anos. Do total de indivíduos, 5446 (53,5%) eram homens e 3407 (33,4%) eram afro-americanos. A coorte compreendia 5414 (53,2%) fumadores atuais e 4773 (46,8%) ex-fumadores. A carga tabágica média em maços-ano era de 44,2 (25,0) (IIQ 27,2–54,9). A duração média do período de consumo tabágico era de 36,4 (10,0) anos (IIQ 30,9–43,0 anos) e o consumo médio de cigarros/dia era de 24,3 (11,3) (IIQ 20,0–30,0). As correlações entre a idade e a carga tabágica em maços-ano ( $r = 0,266$ ), a duração do período de consumo tabágico ( $r = 0,342$ ) e o número de cigarros/dia ( $r = 0,134$ ) foram fracas. O quadro suplementar 2 disponível [online](#) apresenta a carga tabágica por número de cigarros/dia e a duração do período de consumo tabágico em todos os estádios GOLD.

### Tabagismo e obstrução das vias aéreas

Verificámos que, em termos de grau de obstrução das vias aéreas (FEV<sub>1</sub>/FVC), a dimensão ajustada do efeito da duração do período de consumo tabágico era superior à do número de cigarros/dia e dos maços-ano. Após a categorização, detetámos um aumento linear do FEV<sub>1</sub>/FVC com o aumento dos maços-ano ( $\beta = -0,023 \pm \text{EP } 0,003$ ;  $P = 0,003$ ). Com o aumento do número de cigarros/dia, o gradiente manteve-se relativamente plano em todos os intervalos de duração do período de consumo tabágico ( $\beta = -0,009 \pm 0,009$ ;  $P = 0,34$ ) (figura 1A). A duração do período de consumo tabágico apresentou igualmente uma relação linear inversa com o FEV<sub>1</sub>/FVC ( $\beta = -0,041 \pm 0,004$ ;  $P < 0,001$ ) e o seu declive foi novamente mais acentuado do que o dos maços-ano para a relação como o FEV<sub>1</sub>/FVC (figuras 1B e 2A). Foram obtidos resultados semelhantes para o FEV<sub>1</sub> (figura 2B).

### Tabagismo e afeções pulmonares estruturais em TC

Em termos de enfisema identificado por TC, a dimensão ajustada do efeito da duração do período de consumo tabágico era superior à do número de cigarros/dia e dos maços-ano (quadro 2). A raiz quadrada do erro médio quadrático (RMSE - *root mean square error*) para o modelo com duração do período de consumo tabágico foi inferior à RMSE dos modelos com número de cigarros/dia e maços-ano. Na categorização dos dados, verificou-se um aumento linear na média ajustada da percentagem de enfisema com o aumento dos maços-ano (coeficiente de regressão  $\beta = 1,219 \pm \text{EP } 0,099$ ;  $P = 0,001$ ) (figuras 2C e 3). Com o aumento do número de cigarros/dia, o declive manteve-se relativamente plano em todos os intervalos de duração do período de consumo tabágico ( $\beta = 0,377 \pm 0,437$ ;  $P = 0,40$ ) (figuras 1C e 3). A duração do período de consumo tabágico apresentou igualmente uma relação linear com a percentagem de enfisema ( $\beta = 1,937 \pm 0,151$ ;  $P < 0,001$ ) e o seu declive era mais acentuado do que o dos maços-ano para a sua associação com o enfisema (figuras 1C e 2C). Também no caso do aprisionamento de ar, a dimensão do efeito da duração do período de consumo tabágico foi superior à do número de cigarros/dia e dos maços-ano (quadro 2). Após a categorização, registou-se um aumento linear na percentagem de aprisionamento de ar com o aumento dos maços-ano ( $\beta = 2,484 \pm \text{EP } 0,291$ ;  $P = 0,003$ ) (figura 2D). O declive man-



**Figura 1** O painel (A) apresenta os declives lineares para as médias ajustadas do FEV<sub>1</sub>/FVC sobre os números de cigarros/dia categorizados. O painel (B) apresenta os declives lineares para as médias ajustadas do FEV<sub>1</sub>/FVC sobre as durações do período de consumo tabágico categorizadas. Os pontos de dados codificados por cores representam as médias ajustadas do FEV<sub>1</sub>/FVC calculadas por duração do período de consumo tabágico (A) e número de cigarros/dia (B) categorizados. Todas as categorizações se basearam em incrementos de 10 unidades. O painel (C) apresenta os declives lineares para as médias ajustadas de enfisema identificado por TC sobre os números de cigarros/dia categorizados. O painel (D) apresenta os declives lineares para as médias ajustadas de enfisema identificado por TC sobre as durações do período de tabagismo categorizadas. Os pontos de dados codificados por cores representam as médias ajustadas de enfisema identificado por TC calculadas por durações do período de tabagismo (C) e número de cigarros/dia (D) categorizados. Todas as categorizações se basearam em incrementos de 10 unidades. As médias dos mínimos quadrados do FEV<sub>1</sub>/FVC e enfisema identificado por TC foram ajustadas para idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual.

teve-se relativamente plano em todos os intervalos de duração do período de consumo tabágico com aumento do número de cigarros/dia ( $\beta = 1,001 \pm 0,960$ ;  $P = 0,31$ ). A duração do período de consumo tabágico apresentou igualmente uma relação linear com a percentagem de aprisionamento de ar ( $\beta = 4,254 \pm 0,352$ ;  $P < 0,001$ ) e o seu declive foi novamente mais acentuado do que o dos maços-ano para a sua associação ao aprisionamento de ar (figura 2D).

### Tabagismo e morbidade respiratória

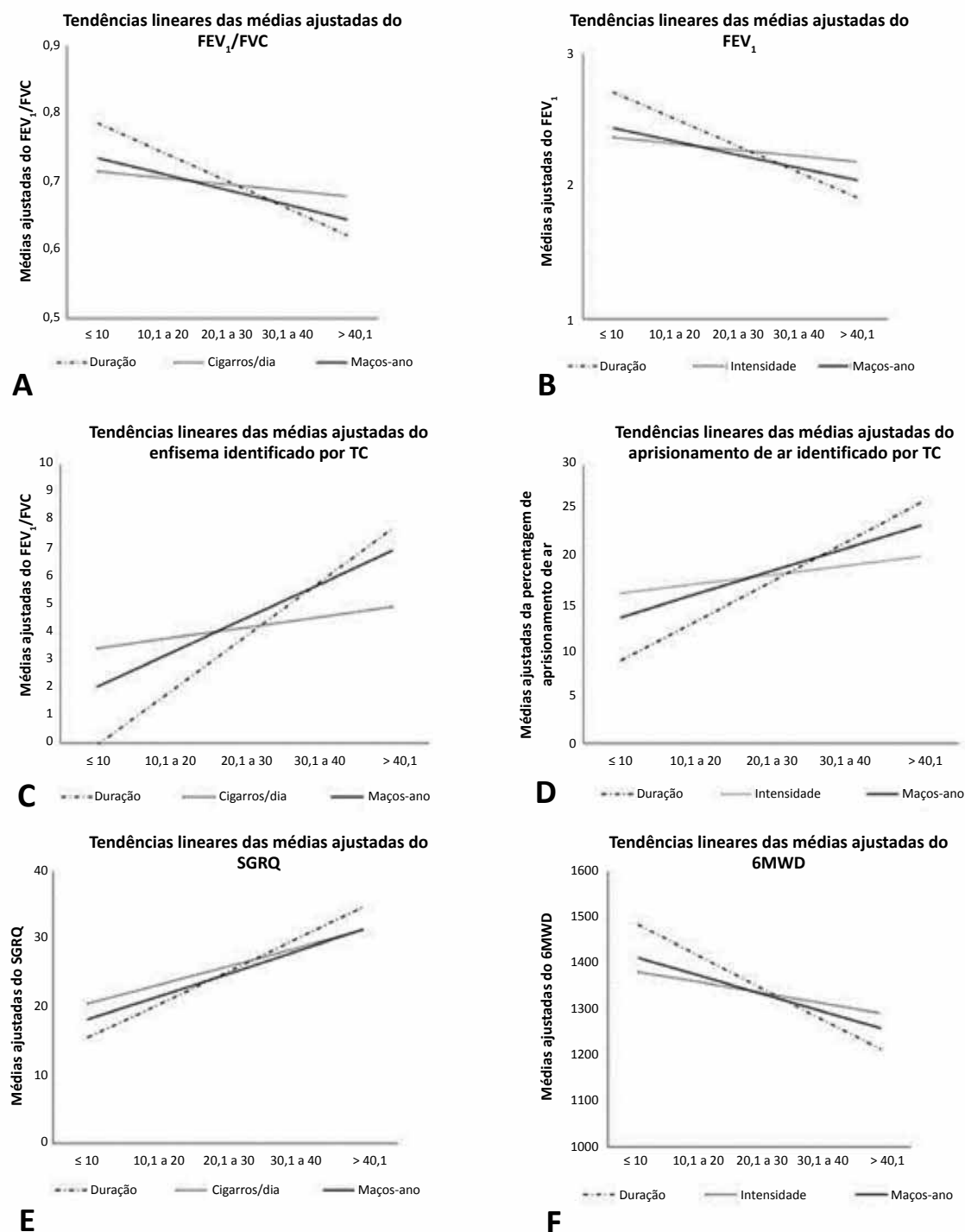
A dimensão do efeito da duração do período de consumo tabágico foi superior à do número de cigarros/dia e dos maços-ano relativamente à associação com o SGRQ (quadro 2). O SGRQ também piorou linearmente com o aumento dos maços-ano ( $\beta = 3,292 \pm EP 0,418$ ;  $P = 0,004$ ). Ao contrário da relação com as outras medições da doença, o número de cigarros/dia foi associado a pior qualidade de vida respiratória ( $\beta = 2,696 \pm 1,111$ ;  $P = 0,024$ ). O SGRQ piorou linearmente com o aumento da duração do período de consumo tabágico ( $\beta = 4,781 \pm 0,720$ ;  $P < 0,001$ ) e este declive foi mais acentuado do que o dos maços-ano relativamente à associação com o SGRQ (figura 2E).

O 6MWD decresceu de forma linear com o aumento dos maços-ano ( $\beta = -38,392 \pm EP 4,500$ ;  $P = 0,003$ ). Com

o aumento do número de cigarros/dia, o declive manteve-se relativamente plano em todos os intervalos de duração do período de consumo tabágico ( $\beta = -22,361 \pm 15,903$ ;  $P = 0,17$ ). O 6MWD decresceu também linearmente com a duração do período de consumo tabágico ( $\beta = -67,617 \pm 7,979$ ;  $P < 0,001$ ) e este declive foi mais acentuado do que o dos maços-ano (figura 2F). A dimensão do efeito da duração do período de consumo tabágico foi superior à do número de cigarros/dia e dos maços-ano relativamente à associação com o 6MWD. A figura 2 apresenta uma comparação dos declives dos endpoints para cada variável tabágica.

### Análises secundárias

A fim de verificar se a idade de início do consumo tabágico tinha impacto nos resultados, realizámos análises de sensibilidade, repetindo estas análises para testar a relação entre as variáveis tabágicas e as medições da doença em participantes que tinham começado a fumar aos 18 anos de idade ou mais tarde (quadro suplementar 3 disponível [online](#)) e no total da coorte, sem ajuste para a idade de início do consumo tabágico (quadro suplementar 4 disponível [online](#)). Verificámos que em ambas as análises, as tendências lineares para a duração do período de consumo tabágico foram mais acentuadas relativamente aos endpoints da DPOC do que as



**Figura 2** Declives lineares resumidos da função pulmonar ((A)  $FEV_1/FVC$  e (B)  $FEV_1$ ), das afecções pulmonares estruturais ((C) enfisema identificado por TC e (D) e aprisionamento de ar identificado por TC), da qualidade de vida ((E) SGRQ) e da capacidade de exercício ((F) 6MWD) sobre o número de cigarros/dia categorizado, a duração do período de consumo tabágico categorizado e maços-ano categorizados. Todas as categorizações se basearam em incrementos de 10 unidades. Todas as médias dos mínimos quadrados dos *endpoints* foram ajustadas para idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual. 6MWD, distância de marcha em 6 minutos; SGRQ, Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória.

dos maços-ano e que o declive para o número de cigarros/dia se manteve relativamente plano.

## DISCUSSÃO

Numa coorte de fumadores atuais e ex-fumadores, demonstrámos que a associação da duração do período de consumo tabágico, por si só, à estimativa de componentes da DPOC é mais forte do que a associação do número de cigarros fumados por dia e a associação do índice composto maços-ano. Embora o número de cigarros/dia esteja também associado à DPOC, a utilização dos maços-ano, tal como são atualmente medidos, pode reduzir a força de associação entre o

consumo de cigarros e as medições da DPOC em estudos epidemiológicos.

Há muito que se reconheceu que a medição da carga tabágica em maços-ano é imprecisa. A importância relativa da duração do período de consumo tabágico e do número de cigarros/dia foi analisada em outras doenças relacionadas com o tabagismo, mas com um início relativamente fácil de reconhecer, como o cancro do pulmão ou o cancro do esófago.<sup>4-6, 13</sup> Nestes dois tipos de cancro, a duração do período de consumo tabágico revelou uma associação mais forte com a doença do que o número de cigarros/dia, não tendo, no entanto, sido efetuadas quaisquer comparações para avaliar a força dessas

**Quadro 2** Modelos lineares generalizados com comparação da dimensão ajustada do efeito das variáveis tabágicas nos *endpoints*

| Endpoint                                 | Preditor     | b padronizado | EP do $\beta$ padronizado | Valor de Z | Valor P |
|------------------------------------------|--------------|---------------|---------------------------|------------|---------|
| FEV <sub>1</sub> /FVC                    | Duração      | -0,310        | 0,012                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | -0,080        | 0,009                     | -15,442    | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | -0,183        | 0,009                     | -8,353     | <0,001  |
| FEV <sub>1</sub>                         | Duração      | -0,253        | 0,011                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | -0,077        | 0,008                     | -12,853    | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | -0,165        | 0,009                     | -6,32      | <0,001  |
| Enfisema identificado TC                 | Duração      | 0,219         | 0,012                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | 0,058         | 0,009                     | 10,385     | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | 0,128         | 0,010                     | 5,754      | <0,001  |
| Aprisionamento de ar identificado por TC | Duração      | 0,247         | 0,012                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | 0,077         | 0,009                     | 10,385     | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | 0,159         | 0,010                     | 5,754      | <0,001  |
| 6MWD                                     | Duração      | -0,186        | 0,012                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | -0,082        | 0,009                     | -7,055     | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | -0,150        | 0,009                     | -2,387     | 0,008   |
| SGRQ                                     | Duração      | 0,227         | 0,013                     |            |         |
|                                          | Cigarros/dia | 0,148         | 0,010                     | 4,907      | <0,001  |
|                                          | Maços-ano    | 0,230         | 0,010                     | 0,042      | 0,843   |

O coeficiente de regressão padronizado estimado b foi ajustado para idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual.

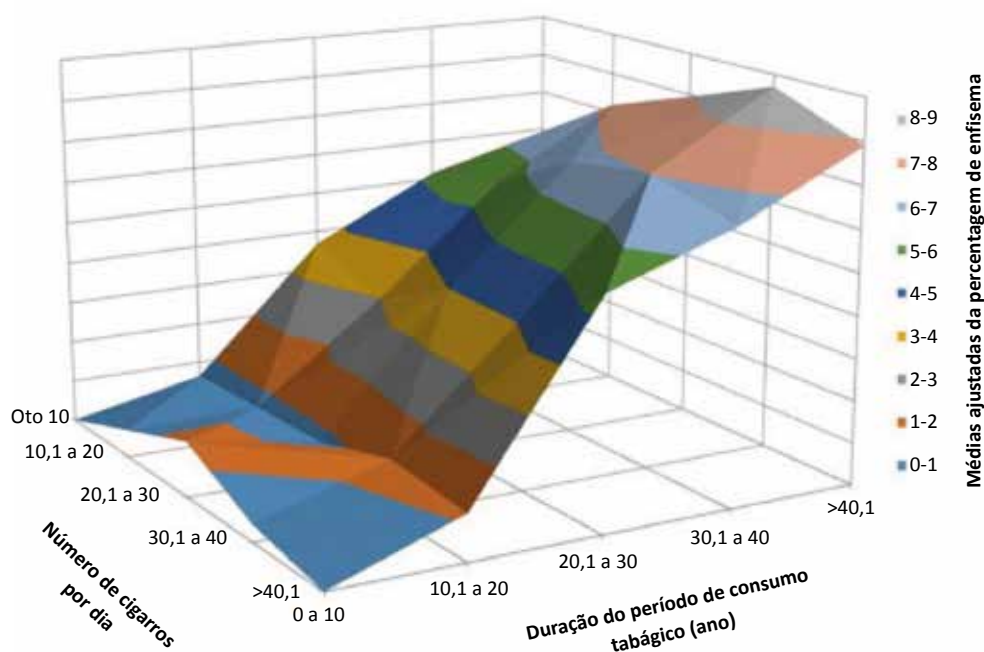
O valor P foi obtido pelo teste Z para comparação do  $\beta$  padronizado da duração do período de consumo tabágico com o do número de cigarros/dia e dos maços-ano de tabagismo.

6MWD, distância de marcha em 6 minutos; SGRQ, Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória.

associações com os maços-ano. Foram obtidos resultados semelhantes para as doenças cardiovasculares, parecendo a duração do período de consumo tabágico ser mais importante do que o número de cigarros/dia, sem comparações diretas com maços-ano.<sup>14</sup>

Os resultados do *Lung Health Study* mostraram que o aumento do número de cigarros/dia está associado a um maior declínio da função pulmonar, em casos de DPOC ligeira a moderada, mas não foram realizadas comparações diretas entre o número de cigarros/dia e a duração do período de consumo tabágico.<sup>15, 16</sup> Verificamos que a duração do período de consumo tabágico é mais importante para a presença da doença no caso de doenças crônicas de evolução lenta e que o número de cigarros/dia, como é registrado atualmente, pode

atenuar a força da associação entre o consumo de cigarros e as medições da doença. As razões para este achado podem ser tanto biológicas como epidemiológicas. É plausível a hipótese de uma longa duração do período de consumo tabágico estar associada a uma maior acumulação de alterações genéticas e epigenéticas, sobretudo nesta doença poligénica.<sup>17</sup> Podem também verificar-se alterações, ao longo do tempo, no microbioma pulmonar, provocadas pela exposição prolongada ao fumo dos cigarros.<sup>18</sup> A diversidade microbiana é menor com o consumo continuado de cigarros e este facto pode contribuir para a progressão da doença.<sup>19</sup> Em termos de epidemiologia, a carga tabágica foi já determinada de diversas maneiras, nomeadamente por meio de métodos prospetivos diretos, como a monitorização individual dos microambientes



**Figura 3** Gráfico de superfície tridimensional demonstrando as relações entre os declives lineares para as médias ajustadas de enfisema identificado por TC sobre os números de cigarros/dia categorizados e sobre as durações do período de tabagismo categorizadas (anos). Os declives lineares das médias ajustadas de enfisema identificado por TC para o número de cigarros/dia são relativamente planos, em todas as categorias de duração do período de consumo tabágico, enquanto que as médias ajustadas de enfisema identificado por TC aumentam linearmente com o aumento da duração do período de consumo tabágico, em todas as categorias do número de cigarros/dia. Todas as categorizações se basearam em incrementos de 10 unidades. O painel de cores à direita apresenta as médias de enfisema identificado por TC ajustadas para idade, raça, sexo, índice de massa corporal, tipo de aparelho de TC, centro, idade de início do consumo tabágico e estado tabágico atual. É de salientar que o gráfico de superfície foi traçado para 23 das 25 combinações de consumo de cigarros/dia e duração do período de consumo tabágico, tendo as duas combinações com um número insuficiente de participantes sido tratadas como zero, para atenuar o gráfico de superfície.

de fumadores, e ensaios bioquímicos, como a determinação dos níveis de cotinina no plasma, urina e saliva.<sup>3</sup> Estes são, no entanto, limitados pela sua exequibilidade e custos – especialmente no caso da DPOC, que tem um longo período de latência – e pela ausência de medições do tempo de exposição. Dada a longa duração do período de consumo tabágico, o histórico tabágico é quase sempre autorrelatado e, por conseguinte, sujeito a falhas de memória. Pensamos que é mais fácil recordar a duração do período de consumo tabágico do que a média de cigarros/dia, que tende a flutuar ao longo do tempo. O número de cigarros consumidos por dia é também mais difícil de quantificar com precisão e as medições com base no número de cigarros/dia apresentam uma baixa correlação com as avaliações bioquímicas da exposição tabágica.<sup>2</sup> Tal pode dever-se a diferentes formulações dos cigarros e a diferentes quantidades de exposição, que dependem tanto da inalação ativa como da inalação passiva, sendo a segunda provavelmente a mais perigosa.<sup>2</sup> A topografia tabágica é heterogênea e muitos fumadores ajustam o nível de fumo inalado, o que vai afetar ainda mais as medições.<sup>20</sup> É ainda possível que a quantidade de cigarros consumidos por dia seja afetada por incrementos do número de cigarros entre meio maço e um maço – embora alguns participantes relatassem incrementos da média do número de cigarros/dia em unidades individuais – pelo que o espectro dos cigarros/dia é menor, o que resulta em menor força estatística e erros de classificação. O não reconhecimento do perfil de exposição mais exato pode resultar em subestimação ou sobrestimação do risco e em enviesamento na estimativa da dimensão do efeito.

A duração do período de consumo tabágico parece também ser influenciada pela idade de início do consumo tabágico. O início precoce do consumo tabágico afetará provavelmente o crescimento e a maturação do pulmão, resultando numa função pulmonar máxima menor, na linha basal, o que já foi comprovado ser um fator de risco para a DPOC.<sup>21</sup> Realizámos uma análise de sensibilidade com e sem ajuste para a idade de início do consumo tabágico e verificámos que o ajuste para a idade de início do consumo tabágico reforçou a relação entre a duração do período de consumo tabágico e a DPOC. O mesmo não acontecendo para o número de cigarros/dia e ano-maços. Embora a duração do período de consumo tabágico tenda a ser maior com uma idade mais avançada, o mesmo se verifica com o índice composto maços-ano. Procedemos igualmente ao ajuste para a idade quando da inclusão e a idade de início do consumo tabágico.

Os nossos achados têm diversas implicações em termos de saúde pública. Em primeiro lugar, as informações sobre a duração do período de consumo tabágico para estimativa do risco de DPOC são mais fáceis de obter e estão, provavelmente, menos sujeitas a falhas de memória, sendo, por isso, mais pragmáticas. Tal não quer dizer que o número de cigarros consumidos por dia não seja importante. Embora o número de cigarros/dia pareça ser importante e o nosso estudo não tenha sido desenhado para avaliar relações mecanicistas, os atuais métodos de medição a partir do número médio de cigarros/dia, com o passar do tempo, permitem uma avaliação do risco de qualidade aparentemente inferior à obtida a partir da duração do período de consumo tabágico. O efeito de limiar para a ocorrência da doença na DPOC pode não residir no número de cigarros consumidos por dia, mas sim na duração do período de consumo tabágico. Os nossos resultados reforçam a importância da cessação tabágica total, em vez de uma diminuição do número de cigarros fumados, para a redução do risco de doença pulmonar.

O nosso estudo apresenta diversas mais-valias. Trata-se de uma coorte de grandes dimensões e bem caracterizada de fumadores atuais e ex-fumadores, diversificada em ter-

mos de raça e de sexo. A recolha de dados foi cega em relação aos *endpoints*, minimizando eventuais enviesamentos na abrangência das avaliações da exposição, que pode ser afetada pelo conhecimento do estado da doença. Os dados relativos à duração do período de consumo tabágico e ao número de cigarros/dia foram meticulosamente recolhidos pelos investigadores, para determinação do risco, mas este nível de rigor poderá não ser exequível na azáfama de um consultório. Este facto tem provavelmente um maior impacto na medição do consumo de cigarros/dia do que na da duração do período de consumo tabágico. O estudo apresenta algumas limitações. Os participantes incluídos no estudo COPDGene tinham de ter um histórico de, pelo menos, 10 maços-ano e a coorte compreende uma grande percentagem de participantes com DPOC e uma carga tabágica elevada, sendo o espectro do consumo de cigarros/dia provavelmente mais estreito e uniforme do que numa amostra da população em geral. O histórico da exposição tabágica está sujeito a falhas de memória; no entanto, numa doença com um período de latência longo, os questionários validados constituem o método mais aceite para a medição da exposição. Não incluímos controlos não fumadores, pois a utilização de não fumadores como padrão de referência tende a sobrestimar a relação da resposta à dose, uma vez que qualquer consumo tabágico é provavelmente pior do que a ausência de consumo. Comparados com os modelos básicos, todos os modelos com medições do consumo tabágico contribuíram progressivamente para os *endpoints* da DPOC, possivelmente devido à inclusão de participantes com um histórico tabágico de, pelo menos, 10 maços-ano, o que define uma exposição tabágica de linha basal. Por esta razão, efetuámos análises adicionais para estudar os diferentes efeitos do número de cigarros/dia e da duração do período de consumo tabágico em todo o espectro de cada medição do consumo tabágico. Calculámos a duração do período de consumo tabágico como a diferença entre a idade de início do consumo tabágico e a idade de cessação tabágica, não tendo em consideração breves períodos de cessação tabágica. A nossa metodologia está, no entanto, menos sujeita a falhas de memória e é consistente com os métodos usados em estudos epidemiológicos de grandes dimensões.<sup>16,22</sup> Os resultados do *Lung Health Study* mostraram igualmente que a taxa de declínio da função pulmonar, ao longo de 11 anos, era semelhante em fumadores permanentes e intermitentes, sugerindo que os períodos de cessação intermitentes não afetam os *endpoints* de forma significativa.<sup>22</sup>

## CONCLUSÕES

Numa coorte de grandes dimensões de fumadores com e sem DPOC, a duração do período de consumo tabágico permite estimativas mais consistentes do risco de componentes da DPOC do que o número de cigarros fumados por dia e o índice composto maços-ano. Dadas as limitações inerentes à medição do número de cigarros/dia, a atribuição da mesma importância ao consumo de cigarros/dia e à duração do período de consumo tabágico pode atenuar a força de associação medida entre tabagismo e DPOC, resultando num erro de classificação e em estimativas de risco com enviesamento.

### Afiliações dos autores

<sup>1</sup>Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

<sup>2</sup>UAB Lung Health Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

<sup>3</sup>Division of Preventive Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

<sup>4</sup>Department of Biostatistics and Bioinformatics, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA

<sup>5</sup>Channing Division of Network Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>6</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>7</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA  
<sup>8</sup>Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado, USA  
<sup>9</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA  
<sup>10</sup>Clinical Discovery Unit, AstraZeneca, Cambridge, UK  
<sup>11</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Morehouse School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA  
<sup>12</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, California, USA  
<sup>13</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA  
<sup>14</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, Alabama, USA

**Contribuições** SPB teve acesso total a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. Conceito do estudo e desenho: SPB, YK e WCB. Aquisição, análise ou interpretação de dados: todos os autores. Elaboração do manuscrito: SPB. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: todos os autores. Análise estatística: YK e SPB. Supervisão de estudo: todos os autores.

**Financiamento** O projeto foi apoiado pelos Prêmios R01 HL089897 e R01 HL089856 do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue. O projeto COPDGene também é apoiado pela Fundação COPD por meio de contribuições feitas a um Conselho Consultivo da Indústria que incluía a AstraZeneca, a Boehringer Ingelheim, a Novartis, a Pfizer, a Siemens, a Sunovion e a GlaxoSmithKline. SPB é suportado pelo NIH K23 Grant K23HL133438.

**Conflitos de interesses** Nada a declarar.

**Aprovação ética** Os conselhos de revisão institucional de todos os 21 centros participantes aprovaram o estudo da COPDGene.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

## REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, *et al*. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
- Etter JF, Perneger TV. Measurement of self reported active exposure to cigarette smoke. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:674–80.
- Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997;10:2384–97.

- Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:303–13.
- Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, *et al*. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from cancer prevention study II. *Cancer Res* 2003;63:6556–62.
- Lubin JH, Caporaso NE. Cigarette smoking and lung cancer: modeling total exposure and intensity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:17–23.
- Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, *et al*. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD* 2010;7:32–43.
- Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, *et al*. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISM) in COPDGene. *Respir Res* 2014;15:89.
- Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, *et al*. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006;238:1036–43.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, *et al*. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–7.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1111–7.
- Filion KB, Azoulay L, Platt RW, *et al*. A multicenter observational study of inhaled corticosteroids and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145–54.
- Pandeya N, Williams GM, Sadhegi S, *et al*. Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Epidemiol* 2008;168:105–14.
- Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, *et al*. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. *Epidemiology* 2016;27:395–404.
- Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, *et al*. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The lung health study research group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt1):1802–11.
- Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, *et al*. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):381–90.
- Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int* 2011;60:253–8.
- Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, *et al*. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1073–80.
- Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, *et al*. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One* 2011;6:e16384.
- Scherer G. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature. *Psychopharmacology* 1999;145:1–20.
- Lange P, Celli B, Agustí A, *et al*. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111–22.
- Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675–9.



**NOVA  
FORMULAÇÃO  
COM EFEITO  
PÓS-MUCOATIVO  
SUSTENTADO<sup>(1)</sup>**



**AO ENCONTRO  
DAS NECESSIDADES  
DOS DOENTES CRÓNICOS**

**Pulmiben®  
Lisina**  
Carbocisteína,  
lisinato mono-hidratado



**1  
SAQUETA  
DIA\***

**NA**  
SEM  
SÓDIO

**LACTOSE**

**SEM  
AÇÚCAR**

**SABOR  
LARANJA**

**40 saquetas**

Nome: Pulmiben Lisina Composição: cada saqueta contém 2700 mg de carbocisteína, lisinato mono-hidratado (equivalente a 1500 mg de carbocisteína). Contém aspartamo. Excipientes: ver RCM completo. Forma farmacêutica: pó para solução oral em saqueta. Indicações terapêuticas: adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. Posologia e modo de administração: verter o conteúdo da saqueta em meio copo de água e agitar bem com uma colher. Crianças dos 2 aos 12 anos: metade de uma saqueta de 24 em 24 horas. Adultos e adolescentes: uma saqueta de 24 em 24 horas. Contraindicações: úlcera gastroduodenal ativa; hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; crianças com menos de 2 anos. Advertências e precauções especiais de utilização: não se recomenda a associação de carbocisteína com fármacos que inibem o reflexo da tosse, já que pode provocar estase do muco fluidificado e dificultar a expectoração. O aumento da expectoração, que se pode observar nos primeiros dias de tratamento como resultado da fluidificação das secreções patológicas, é atenuado progressivamente. Se a sintomatologia persistir por mais de 5 dias ou se se agravar, a situação clínica deve ser reavaliada. Especial atenção nos doentes asmáticos pelo risco de provocar broncoespasmo. Nestes casos deve-se interromper o tratamento. Este medicamento contém uma fonte de fenilalanina (aspartamo), o que pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. O medicamento não está contraindicado nos doentes diabéticos. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitússicos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito que favorece a depuração mucociliar produzido pela carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistamínicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). Efeitos indesejáveis: Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas e reações anafiláticas, asma, broncoespasmo, dispneia. Muito raros: hemorragia digestiva. Erupções relacionadas com a dose do medicamento: casos isolados de dermatite bolhosa tais como Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. Medicamento não sujeito a receita médica. Texto elaborado em junho de 2015. RCM entregue em separado. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Consiglieri Pedrosa, 123, Queluz de Baixo, 2730-056 Barcarena.

<sup>(1)</sup> P.C. Braga *et al*. Long-Lasting Effects on Rheology and Clearance of Bronchial Mucus after Short-Term Administration of High Doses of Carbocysteine-Lysine to Patients with Chronic Bronchitis. *Respiration* 1990;55:353–358.

\*Posologia de adultos e adolescentes



**GRUPO ITALFARMACO**

Rua Consiglieri Pedrosa, nº 123 • Queluz de Baixo  
2730-056 Barcarena  
Tel.: 21 434 25 30 • Fax: 21 434 25 37  
[www.italfarmaco.pt](http://www.italfarmaco.pt)

# Fenótipos polissonográficos e respetivas implicações cardiovasculares na apneia obstrutiva do sono

Andrey V Zinchuk,<sup>1</sup> Sangchoon Jeon,<sup>2</sup> Brian B Koo,<sup>3</sup> Xiting Yan,<sup>1</sup> Dawn M Bravata,<sup>4</sup> Li Qin,<sup>5</sup> Bernardo J Selim,<sup>6</sup> Kingman P Strohl,<sup>7</sup> Nancy S Redeker,<sup>2</sup> John Concato,<sup>1,8</sup> Henry K Yaggi<sup>1</sup>

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210431>).

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

## Correspondência para

Dr Henry K Yaggi, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, 300 Cedar Street, New Haven, CT 06443, USA; [henry.yaggi@yale.edu](mailto:henry.yaggi@yale.edu)

Parte deste trabalho foi apresentado numa apresentação de posters: Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, et al. Clinically Relevant Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:A6380.

Recebido a 25 de abril de 2017  
Revisto a 13 de julho de 2017  
Aceite a 14 de agosto de 2017  
Publicado primeiro online a 21 de setembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210431>

## RESUMO

**Contexto** A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio heterogêneo, sendo necessária uma melhor compreensão dos fenótipos fisiológicos e das suas implicações clínicas. O nosso objetivo era verificar se os dados polissonográficos de rotina podem ser utilizados para identificar fenótipos da AOS (agrupamentos) e avaliar a associação entre esses fenótipos e acontecimentos cardiovasculares.

**Métodos** Foi realizada uma análise transversal e longitudinal de uma coorte plurilocal observacional de veteranos de guerra dos EUA (n = 1247). A identificação dos aspetos polissonográficos de quatro domínios fisiopatológicos da AOS (distúrbio da arquitetura do sono, desregulação autonómica, perturbação da respiração e hipoxia) foi realizada por agrupamento, com base em componentes principais. Utilizando estes fatores, os fenótipos da AOS foram identificados por análise de agrupamentos (*K-means*). A avaliação das relações longitudinais entre os agrupamentos e o *endpoint* combinado de incidência de ataque isquémico transitório, AVC, síndrome coronária aguda ou morte foi efetuada por análise de sobrevivência de Cox.

**Resultados** Foram identificados sete agrupamentos de doentes com base em características polissonográficas distintivas: «ligeira», «movimentos periódicos dos membros durante o sono (MPMS)», «NREM e despertar», «REM e hipoxia», «hipopneia e hipoxia», «despertar e má qualidade do sono» e «grave combinada». Em análises ajustadas, o risco do *endpoint* combinado (RR (IC de 95%)) (comparado com «ligeira») foi significativamente superior para «MPMS» (2,02 (1,32 e 3,08)), «hipopneia e hipoxia» (1,74 (1,02 a 2,99)) e «grave combinada» (1,69 (1,09 a 2,62)). As categorias de gravidade moderada (15 ≤ IAH < 30) e grave (IAH ≥ 30) do índice de apneia-hipopneia (IAH) convencional, comparadas com a categoria ligeira/sem (IAH < 15), não foram associadas a um risco acrescido.

**Conclusões** Entre os doentes encaminhados para avaliação de AOS, é possível identificar, por meio de dados polissonográficos de rotina, fenótipos fisiológicos com risco de acontecimentos cardiovasculares adversos, não detetados pela classificação convencional de gravidade da AOS.

## INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é cada vez mais reconhecida como uma síndrome complexa e heterogênea.<sup>1</sup> A categorização de patologias deste tipo em categorias de menores

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Será possível a utilização de dados polissonográficos de rotina e de métodos de aprendizagem sem supervisão para identificar subgrupos («fenótipos») de doentes com apneia obstrutiva do sono (AOS) e estarão esses subgrupos associados a um risco acrescido de acontecimentos cardiovasculares adversos ou morte?

### Que conclusão foi alcançada?

► Em doentes encaminhados para avaliação da AOS, identificámos fenótipos fisiológicos com risco de acontecimentos cardiovasculares adversos, não detetado pela classificação convencional da gravidade da AOS, com recurso ao índice de apneia-hipopneia.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Demonstramos que em cada uma das categorias tradicionais de gravidade da AOS há grupos de doentes fisiologicamente diferentes (por exemplo, com prevalência mais elevada de movimentos periódicos dos membros durante o sono, despertar, hipoxia, etc.) e que estes grupos podem ter implicações no tratamento e no risco de acontecimentos cardiovasculares ou morte.

dimensões e mais homogêneas («fenótipos») pode ajudar a compreender melhor a fisiopatologia, desenvolver tratamentos específicos e melhorar tanto os prognósticos como a estratificação do risco em ensaios clínicos. A polissonografia permite a recolha de diversos tipos de dados fisiológicos, fornecendo numerosas medições, que podem ser utilizadas para caracterizar os doentes com AOS. Os fenótipos da AOS sugeridos em estudos anteriores baseavam-se essencialmente na ocorrência de acontecimentos respiratórios durante fases específicas do sono,<sup>2,3</sup> na posição do corpo<sup>4</sup> ou na hipoxia.<sup>5</sup> Os referidos estudos recorriam a uma abordagem de identificação dos fenótipos *a priori*, com base numa ou em algumas características, podendo, por isso, não detetar subgrupos da AOS mais complexos e (até agora) desconhecidos.<sup>6</sup>

Relativamente à relevância clínica dos referidos fenótipos polissonográficos, nomeadamente às implicações em matéria de prognóstico, con-

**Para citar:** Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, et al. Thorax 2018;73:472–480.

tinua a reinar grande incerteza. A AOS constitui um fator de risco independente bem conhecido de doença cardiovascular (DCV) e morte.<sup>7-9</sup> No entanto, a maior parte dos trabalhos epidemiológicos que relacionam a AOS com acontecimentos de DCV focam-se essencialmente no índice de apneia-hipopneia (IAH),<sup>10</sup> que representa apenas uma pequena fração dos dados fisiológicos fornecidos pela polissonografia. Estudos recentes sugerem que o IAH, por si só, não capta a totalidade dos processos fisiológicos (por exemplo, carga hipoxémica,<sup>11</sup> fragmentação do sono<sup>12</sup> ou movimentos periódicos dos membros (MPMS))<sup>13</sup> implicados no desenvolvimento de acontecimentos cardiovasculares adversos.

A análise de agrupamentos, uma metodologia de aprendizagem sem supervisão, pode integrar diversas características (como as medições polissonográficas) sem agregação *a priori*, para identificar categorias específicas de doentes.<sup>14</sup> No caso de outras doenças heterogêneas, como a asma, a DPOC ou a insuficiência cardíaca, fenótipos com diferentes prognósticos e responsabilidades ao tratamento foram identificados através da análise de agrupamentos.<sup>15-17</sup> No caso da AOS, são escassos os trabalhos com recurso a métodos de aprendizagem sem supervisão para a identificação de subgrupos de doentes com base em medições polissonográficas.<sup>18,19</sup> A associação desses subgrupos a acontecimentos cardiovasculares continua em grande parte por explorar.

O nosso objetivo era recorrer a dados polissonográficos de rotina para detetar a heterogeneidade fisiológica da AOS relativamente a acontecimentos cardiovasculares clinicamente relevantes. Mais concretamente, considerámos a hipótese de ser possível identificar agrupamentos específicos (fenótipos) de doentes, por meio da aplicação de métodos de aprendizagem sem supervisão aos dados polissonográficos, e de os referidos agrupamentos apresentarem diferentes níveis de associação ao risco de acontecimentos cardiovasculares adversos, como síndrome coronária aguda (SCA), ataque isquémico transitório (AIT), AVC ou morte.

## MÉTODOS

O ficheiro suplementar disponível *online* fornece uma descrição pormenorizada dos métodos utilizados.

### Participantes e medições

O estudo DREAM – *Determining Risk of Vascular Events by Apnea Monitoring* (Determinação do Risco de Acontecimentos Cardiovasculares através da Monitorização da Apneia) – incluiu 2041 veteranos de três centros de veteranos de guerra (West Haven, Connecticut; Cleveland, Ohio; Indianápolis, Indiana), que se submeteram a uma avaliação da AOS entre 2000 e 2004, com seguimento ao longo de 2012.<sup>20</sup> Na altura da sua inclusão (ou seja, na altura da polissonografia) foram recolhidos dados sobre as características demográficas e antropométricas, fatores de risco cardiovascular, comorbilidades médicas e outras medições, como anteriormente referido.<sup>20</sup> O risco cardiovascular foi determinado utilizando a escala de risco de Framingham (ERF – que inclui idade, sexo, estado tabágico, presença de diabetes, medicação anti-hipertensiva, tensão arterial sistólica, colesterol total e níveis de lipoproteínas de alta densidade)<sup>21</sup> e a carga de comorbilidade, utilizando o índice de comorbilidade de Charlson (ICC).<sup>22</sup> A pontuação polissonográfica, a definição das variáveis, a classificação e a adesão à ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas (VPPC) são descritas no ficheiro suplementar disponível *online*. Todas as pontuações polissonográficas foram efetuadas num único centro (West Haven, Connecticut). O *endpoint* primário foi a incidência composta de síndrome coronária aguda, ataque isquémico

transitório, AVC ou morte devido a qualquer causa. A fundamentação para a seleção do *endpoint* composto e a respetiva adjudicação foram anteriormente descritas<sup>20</sup> e também se encontram no ficheiro suplementar disponível *online*.

### Seleção de variáveis polissonográficas e amostra analítica

Sessenta e cinco variáveis polissonográficas foram ordenadas em quatro domínios, representando os processos fisiopatológicos anteriormente referidos como pertencendo à via causal entre AOS e DCV: perturbação da respiração, desregulação autonómica, hipoxemia e distúrbio do sono.<sup>10,23</sup> As variáveis redundantes (por exemplo, o tempo na cama) foram excluídas, sempre que outra variável refletisse parâmetros fisiológicos semelhantes (por exemplo, o tempo total e a eficiência do sono). As variáveis categóricas (por exemplo, a roncopatia) e as variáveis com > 5% de dados em falta foram excluídas, devido aos requisitos da análise de agrupamentos (consultar pormenores no ficheiro suplementar disponível *online*). Acabaram por ser selecionadas vinte e nove variáveis polissonográficas (consultar o quadro suplementar E1 disponível *online*) para análise de redução de variáveis.

A partir da população original (n = 2041) foi obtida uma amostra analítica final (n = 1247). Os doentes com dados de quaisquer variáveis polissonográficas em falta (n = 482) foram excluídos, devido aos requisitos da análise de agrupamentos. Foram também excluídos os doentes com polissonogramas inconsistentes, discrepâncias na pontuação (n = 308) ou com < 15 minutos de sono (n = 4).

### Análises estatísticas

Foi utilizada uma análise de redução de variáveis em duas fases para identificar características polissonográficas específicas em cada domínio. Em primeiro lugar, recorreu-se ao agrupamento com base em componentes principais para identificação dos grupos de variáveis com elevado nível de correlação com o seu próprio agrupamento e sem correlação com os outros.<sup>24</sup> Em segundo lugar, procedeu-se a uma seleção das características polissonográficas de modo a reter > 75% de variância total em cada domínio, usando o número mínimo de características consideradas suscetíveis de interpretação clínica (consultar a figura E1 e o quadro E2 suplementares disponíveis *online*).

Utilizámos a análise *K-means* para criar agrupamentos baseados na pontuação das características polissonográficas. Coeficientes de silhueta (uma medida da qualidade dos agrupamentos)<sup>25</sup> e interpretabilidade clínica foram usados para selecionar o número de agrupamentos (descrição detalhada no ficheiro suplementar disponível *online*). Utilizou-se o coeficiente de Jaccard de amostras *bootstrap* dos agrupamentos para avaliar a estabilidade dos mesmos.<sup>26</sup>

Avaliámos os contrastes transversais entre agrupamentos por meio da análise de variância ou de testes  $X^2$ . A relação entre os agrupamentos de AOS e o *endpoint* primário foi avaliada através de modelos de riscos proporcionais de Cox e de modelos de ajuste para a utilização de ERF e de VPPC. Os riscos proporcionais assumidos para o modelo de comparação de cada agrupamento com o grupo «ligeira» foram avaliados por meio da função de risco cumulativo:  $H(t) = -\log S(t)$ . As análises de sensibilidade incluíram os agrupamentos e a utilização de VPPC com utilização de (1) ICC e (2) oxigénio domiciliar na linha basal (todas as análises de sensibilidade estão indicadas no ficheiro suplementar disponível *online*). Foram também realizadas análises com a mortalidade específica da DCV incluída no *endpoint* composto. Repetimos a análise com as categorias de gravidade do IAH (ligeira/sem: IAH < 15; moderada:  $15 \leq \text{IAH} < 30$ ; grave: IAH  $\geq 30$ ), em vez da inclusão em agrupamentos, a fim de verificar se o risco era

**Quadro 1** Resumo das características dos doentes da amostra analítica (n = 1247) na linha basal

| Variável                            | Média ± DP, mediana (IIQ)* ou N (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Idade (anos)                        | 58,3±11,7                           |
| Sexo (masculino)                    | 1183 (94,9)                         |
| Etnia (caucasiana)                  | 978 (80,0)                          |
| Empregados                          | 425 (34,8)                          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 34,6±7,3                            |
| ESE†                                | 10,8±5,8                            |
| IAH (acontecimentos/hora)*          | 12,0 (33,6)                         |
| IAH (acontecimentos/hora)           | 25,0±29,7                           |
| Sem/AOS ligeira (IAH < 15)          | 676 (54,2)                          |
| AOS moderada (15 ≤ IAH < 30)        | 198 (15,9)                          |
| AOS grave (IAH ≥ 30)                | 373 (29,9)                          |
| Uso de VPPC‡                        | 402 (32,9)                          |
| Fuma atualmente                     | 427 (36,0)                          |
| Consome álcool atualmente           | 581 (49,8)                          |
| Consome drogas atualmente           | 67 (5,9)                            |
| Utilização de oxigénio domiciliário | 87 (7,2)                            |
| Hipertensão                         | 868 (71,0)                          |
| Diabetes                            | 382 (31,2)                          |
| Doença arterial coronária§          | 238 (19,5)                          |
| Insuficiência cardíaca congestiva   | 137 (11,2)                          |
| AVC ou AIT                          | 100 (8,2)                           |
| DCV anterior¶                       | 359 (29,0)                          |
| Fibrilhação auricular               | 98 (8,0)                            |
| Insuficiência renal                 | 62 (5,1)                            |
| Doença pulmonar crónica             | 396 (32,5)                          |
| Doença oncológica**                 | 115 (9,4)                           |
| Depressão                           | 449 (36,8)                          |
| DSPT                                | 131 (10,7)                          |
| Demência                            | 21 (1,7)                            |
| Pontuação no ICC 0                  | 395 (32,6)                          |
| Pontuação no ICC 1–2                | 505 (41,6)                          |
| Pontuação no ICC >2                 | 313 (25,8)                          |
| ERF*                                | 24,2 (22,6)                         |

\*São apresentadas as medianas e os intervalos interquartilicos para o IAH e a ERF. Todas as outras variáveis contínuas são apresentadas como médias (DP).

†Pontuação na ESE disponível para 574 dos 1247 doentes.

‡Uso regular (consultar o ficheiro suplementar disponível *online*) nos doentes elegíveis para terapêutica.

§Inclui enfarte do miocárdio, enxerto de *bypass* da artéria coronária ou intervenção percutânea.

¶Inclui AVC, AIT, enfarte do miocárdio, enxerto de *bypass* da artéria coronária, intervenção percutânea e insuficiência cardíaca congestiva.

\*\*Inclui tumores sólidos, leucemia e linfoma.

IAH, índice de apneia-hipopneia; IMC, índice de massa corporal; ICC, índice de comorbilidade de Charlson; VPPC, ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas; DCV, doença cardiovascular; ESE, escala de sonolência de Epworth; ERF, escala de risco de Framingham; AOS, apneia obstrutiva do sono; DSPT, distúrbio de stress pós-traumático; AIT, ataque isquémico transitório.

detetado pelas categorias convencionais de gravidade da AOS. Para avaliar as diferenças entre a amostra analítica e os doentes excluídos, comparámos o risco da linha basal (ERF e ICC) e os *endpoints* primários de ambos os grupos (ficheiro suplementar disponível *online*). Em todas as análises foi usado o SAS V.9.3. O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética Institucional de cada centro (WHVA HIC n.º 0001).

## RESULTADOS

A população do estudo era predominantemente constituída por homens, com uma idade média de 58,3 ± 11,7 anos, um IAH médio de 25,0 ± 29,7 acontecimentos/hora e prevalência de DCV de 29% (quadro 1). As 29 variáveis polissonográficas foram reduzidas a 17 características, que conservaram 83% da variância total (consultar o quadro suplementar E3 disponível *online*) e foram considerados suscetíveis de interpretação clínica. A análise de agrupamentos ao nível dos doentes deu origem a sete subgrupos de AOS (agrupamentos A-G), designados de acordo com as características mais distintivas (quadro 2). As distribuições das características são apresentadas na figura E1 e no quadro E6 suplementares disponíveis

**Quadro 2** Descrição e designações dos agrupamentos polissonográficos baseadas em características distintivas

| Agrupamento (n) | Designação do agrupamento        | IAH* mediano (acontecimentos/hora) | Gravidade convencional da AOS* |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| A (533)         | Ligeira                          | 4                                  | Sem/ligeira                    |
| B (119)         | MPMS                             | 10                                 |                                |
| C (186)         | NREM e má qualidade do sono      | 19                                 | Moderada                       |
| D (168)         | REM e hipoxia                    | 19                                 |                                |
| E (75)          | Hipopneia e hipoxia              | 44                                 | Grave                          |
| F (42)          | Despertar e má qualidade do sono | 68                                 |                                |
| G (124)         | Grave combinada                  | 84                                 |                                |

Definições da gravidade da AOS: sem/ligeira (IAH < 15), moderada: 15 ≤ IAH < 30 e grave (IAH ≥ 30).

O IAH não foi utilizado na criação de agrupamentos de doentes. Os IAH medianos e as categorias de gravidade baseadas nos IAH medianos de cada agrupamento são apresentados a mero título descritivo (os IAH médios foram 7,5, 13,6, 24,0, 25,0, 47,6, 72,6 e 82,4 para os agrupamentos A, B, C, D, E, F e G, respetivamente).

IAH, índice de apneia-hipopneia; NREM, sem movimento rápido dos olhos; AOS, apneia obstrutiva do sono; MPMS, movimento periódico dos membros durante o sono; REM, movimento rápido dos olhos.

*online*. Uma vez que a gravidade da AOS é convencionalmente expressa de acordo com as categorias baseadas no IAH (sem/ligeira, moderada e grave) e a fim de salientar a heterogeneidade dentro de cada categoria, as descrições de agrupamentos que se seguem estão agrupadas segundo a gravidade convencional da AOS.

### Sem/AOS ligeira

O maior dos agrupamentos (n = 533) foi designado por «ligeira», com base nos poucos acontecimentos de perturbação da respiração (IAH mediano (IIQ) de 4 (9)), eficiência do sono elevada, sono REM normal e saturação de oxigénio noturna quase normal (quadro 3). O agrupamento «MPMS» (n = 119), com um IAH mediano (IIQ) de 10 (19), distingue-se dos outros, sobretudo, pelo índice de MPMS (IMPM) nitidamente mais elevado. Em comparação com o agrupamento «ligeira», os indivíduos do «MPMS» passaram mais tempo de sono com saturação de oxigénio < 90% (T < 90%).

Os doentes do agrupamento «ligeira» estavam entre os mais jovens e apresentavam os valores mais baixos de comorbilidade (ICC) e de uso de VPPC (quadro 4). Os participantes do agrupamento «MPMS» eram em média 8 anos mais velhos do que os casos do grupo «ligeira» e apresentavam comorbilidade mais elevada, incluindo hipertensão e diabetes (quadro 4, quadro E1 suplementar disponível *online*).

### AOS moderada

As medianas dos IAH dos agrupamentos «NREM e má qualidade do sono» (n = 186) e «REM e hipoxia» (n = 168) eram equivalentes, mas as medições polissonográficas apresentavam grandes diferenças. As apneias relacionadas com o sono NREM e os despertares espontâneos ou relacionados com hipopneia caracterizaram o agrupamento «NREM e má qualidade do sono» (quadro 3, quadro E6 suplementar disponível *online*). Estes doentes apresentavam má qualidade do sono (55% de eficiência; 41% de estágio 1 com pouco sono REM). Os doentes do agrupamento «REM e hipoxia» apresentavam a frequência mais elevada de apneias relacionadas com o sono REM, o nadir mais baixo de saturação de oxigénio (72,8%) e uma carga hipóxica aumentada (mediana (IIQ) T < 90% de 9% (23%), quadro 3).

Os doentes dos agrupamentos «NREM e má qualidade do sono» e «REM e hipoxia» eram mais obesos, apresentavam maior utilização de VPPC ou de oxigénio domiciliário e maior prevalência de hipertensão e diabetes, em comparação com o agrupamento «ligeira» (quadro 4, quadro E7 suplementar disponível *online*).

**Quadro 3** Características polissonográficas dos agrupamentos de AOS (ordenados por IAH, A–G) criados de acordo com o domínio (perturbação da respiração, hipoxemia, distúrbio da arquitetura do sono e desregulação autonómica)\*

| Agrupamento/variável                             | (A)<br>Ligeira | (B)<br>MPMS        | (C)<br>NREM e má<br>qualidade do sono | (D)<br>REM e hipoxia | (E)<br>Hipopneia e hipoxia | (F)<br>Despertar e má<br>qualidade do sono | (G)<br>Grave combinada |
|--------------------------------------------------|----------------|--------------------|---------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| N                                                | 533            | 119                | 186                                   | 168                  | 75                         | 42                                         | 124                    |
| Média ± DP ou mediana (IQR)                      |                |                    |                                       |                      |                            |                                            |                        |
| IAH                                              | 3,6 (9,0)      | 9,9 (18,6)         | 19,3(30,6)                            | 18,9(24,5)           | 44,2 (39,0)                | 67,8 (30,4)                                | 83,9 (28,0)            |
| Perturbação da respiração                        |                |                    |                                       |                      |                            |                                            |                        |
| Índice de apneia total                           | 3,9 (5,5)      | 5,0 (11,6)         | 13,0 (26,2)                           | 13,5 (18,3)          | 13,8 (22,3)                | 61,6 (29,4)                                | 77,9 (28,9)            |
| Índice de hipopneia total                        | 3,0 (12,8)     | 6,0 (16)           | 4,0 (11,0)                            | 7,0 (17,0)           | <b>32,0 (51,0)</b>         | 3,5 (11,0)                                 | 1,0 (6,0)              |
| % apneias obstrutivas                            | 66±37          | 79±29              | 82±29                                 | 89±17                | 89±24                      | 87±24                                      | 80±26                  |
| % apneias combinadas                             | 46±33          | 49±31              | 58±31                                 | 55±26                | 63±26                      | 32±22                                      | <b>81±20</b>           |
| % apneias apenas com despertar                   | 32±34          | 32±33              | 30±30                                 | 18±22                | 9±17                       | <b>65±23</b>                               | 7±9                    |
| REM: rácio de apneia NREM                        | 3,4±7,5        | 2,3±5,3            | <b>0,8±3,6</b>                        | <b>8,1±15,7</b>      | 0,3±1,1                    | 0,1±0,4                                    | 0,1±0,2                |
| Apneia D4: rácio de apneia com despertar         | 1,4±4,1        | 1,2±2,7            | 0,8±1,6                               | 3,1±4,3              | 7,2±10,8                   | <b>0,1±0,1</b>                             | <b>4,4±8,4</b>         |
| Hipoxemia                                        |                |                    |                                       |                      |                            |                                            |                        |
| T < 90% com índice de O <sub>2</sub>             | 0,00 (0,02)    | 0,02 (0,10)        | 0,01 (0,10)                           | <b>0,09 (0,23)</b>   | <b>0,14 (0,36)</b>         | 0,00 (0,04)                                | <b>0,20 (0,41)</b>     |
| Índice de dessaturação > 4%                      | 4,1 (8,8)      | 8,7 (15,1)         | 18,5 (24,8)                           | 19,8 (22,0)          | <b>57,1 (37,5)</b>         | 21,0 (41,1)                                | <b>74,2 (30,1)</b>     |
| % saturação de O <sub>2</sub> noturna mais baixa | 86,1±4,2       | 82,7±6,7           | 84,7±5,0                              | <b>72,8±7,6</b>      | 78,8±6,8                   | <b>87,1±4,2</b>                            | 77,7±7,0               |
| Distúrbio da arquitetura do sono                 |                |                    |                                       |                      |                            |                                            |                        |
| Eficiência do sono                               | 77,7±14,5      | 69,8±17,5          | <b>54,7±17,9</b>                      | 79,6±13,6            | 68,2±16,7                  | <b>56,4±22,8</b>                           | 68,8±16,6              |
| % estágio 1                                      | 15,2 (8,9)     | 21,1 (12,2)        | <b>40,9 (20,3)</b>                    | 16,5 (10,7)          | 23,2 (15,4)                | <b>40,8 (23,4)</b>                         | 40,6 (25,4)            |
| Estádios 3 e 4                                   | 1,5 (8,4)      | 0,2 (4,8)          | <b>0,0 (0,0)</b>                      | 0,0 (6,6)            | 0,0 (0,0)                  | <b>0,0 (0,0)</b>                           | 0,0 (0,0)              |
| % REM                                            | 12,0 (12,7)    | 6,4 (14,0)         | <b>0,0 (6,4)</b>                      | 12,3 (10,6)          | 0,0 (2,7)                  | <b>0,0 (0,0)</b>                           | 0,0 (0,0)              |
| Índice de mudança de estágio                     | 23,8±10,2      | 27,3±12,2          | <b>47,9±23,1</b>                      | 24,7±12,4            | 33,1±18,2                  | <b>57,3±29,1</b>                           | 45,4±28,0              |
| Desregulação autonómica                          |                |                    |                                       |                      |                            |                                            |                        |
| Índice de despertar total                        | 25,9±12,1      | 40,7±21,5          | <b>65,1±23,6</b>                      | 37,3±19,8            | 60,1±25,0                  | 88,5±27,4                                  | 91,7±27,3              |
| % despertares espontâneos                        | 66±22          | 43±20              | <b>50±21</b>                          | 43±23                | 28±16                      | 19±11                                      | 13±10                  |
| Índice de MPMS                                   | 0,0 (6,2)      | <b>64,7 (32,3)</b> | 0,0 (7,6)                             | 0,0 (4,9)            | 0,0 (0,0)                  | 0,0 (0,0)                                  | 0,0 (0,0)              |

Nota: Todas as variáveis apresentam diferenças estatisticamente significativas entre agrupamentos (análise de variância, todos os valores  $p < 0,001$ ).

As células a negrito correspondem às variáveis que distinguem os agrupamentos dentro da mesma categoria de gravidade da AOS (sem/ligeira (IAH < 15), moderada (15 ≤ IAH < 30) e grave (IAH ≥ 30)).

\*As variáveis acima são apresentadas para fins de interpretação dos agrupamentos e familiarização clínica. Os valores das características usados para criar os agrupamentos A a G por meio de análise de agrupamentos são fornecidos no ficheiro suplementar disponível [online](#).

Índice de dessaturação > 4%, número de dessaturações a 4%/tempo de sono total; IAH, índice de apneia-hipopneia (acontecimentos/hora de sono total); apneia D4, apneia apenas com dessaturação a 4% e sem despertar; apneia com despertar, apneia apenas com despertar e sem dessaturação; apneia combinada, apneia com dessaturação a 4% e despertar; NREM, sem movimento rápido dos olhos; REM, movimento rápido dos olhos; AOS, apneia obstrutiva do sono; MPMS, movimento periódico dos membros durante o sono; T < 90% com índice de O<sub>2</sub>, tempo com saturação de O<sub>2</sub> < 90%/tempo de sono total; hipopneia total, hipopneia com dessaturação a 4% com ou sem despertar.

## AOS grave

O agrupamento designado por «hipopneia e hipoxia» ( $n = 75$ , IAH mediano de 44 (39)) revelou predominância de hipopneias com dessaturações e carga hipóxica ( $T < 90\%$  de 14% (36%)) e arquitetura do sono relativamente preservada (quadro 3, quadro E6 suplementar disponível [online](#)). A predominância de apneias com despertares, mas sem dessaturação e uma arquitetura do sono nitidamente perturbada caracterizaram o agrupamento «despertar e má qualidade do sono» ( $n = 42$ , IAH mediano de 68 (30)). A sua carga hipóxica ( $T < 90\%$  de 0% (4%); nadir da saturação de oxigénio de 87,1%) foi semelhante à dos agrupamentos com IAH particularmente baixos. O agrupamento «grave combinada» ( $n = 126$ , IAH mediano de 84 (28)) apresentou apneias combinadas (com dessaturações e despertares), carga hipóxica grave, elevados índices de despertar e elevada percentagem de sono do estágio 1.

Os doentes do agrupamento «despertar e má qualidade do sono» eram tendencialmente mais velhos, menos sonolentos e com menor uso de VPPC, em comparação com os dos outros agrupamentos da categoria AOS grave (quadro 4). Este agrupamento apresentava também a percentagem mais alta de doentes negros e hispânicos. Embora a carga de comorbilidade na linha basal fosse semelhante nos agrupamentos da categoria «AOS grave», os doentes do agrupamento «despertar e má qualidade do sono» apresentavam tendencialmente uma prevalência mais elevada de enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular e doença pulmonar crónica, em comparação com o agrupamento «ligeira» (quadro E7 suplementar disponível [online](#)).

## Endpoints clínicos

Após um seguimento médio de  $4,9 \pm 1,9$  anos, 271 doentes sofreram SCA, AIT, AVC ou morte devido a qualquer causa (quadro E8 suplementar disponível [online](#)). Foram evidentes as diferenças estatisticamente significativas entre as curvas de Kaplan-Meier para o *endpoint* primário, de acordo com o agrupamento do doente (*log rank*, valor  $p < 0,001$ , figura 1). Numa análise não ajustada (quadro 5), a inclusão nos agrupamentos foi associada a acontecimentos cardiovasculares adversos e morte (valor  $p$  de 0,002). Em comparação com o agrupamento «ligeira», o agrupamento «MPMS» apresentou um risco mais de duas vezes superior para o *endpoint* primário (razão de risco (RR) de 2,36, IC de 95% de 1,61 a 3,46). Dos restantes agrupamentos, só o «REM e hipoxia» (RR de 1,34, IC de 95% de 0,91 a 1,99) não apresentou um risco de *endpoint* primário estatisticamente superior ao do agrupamento «ligeira». Globalmente, o uso regular de VPPC foi associado a uma redução de 36% do risco do *endpoint* primário (valor  $p$  de 0,0015, quadro 5) e esta atenuação variou conforme o agrupamento (figura 2). Após ajuste com a ERF para idade, sexo e risco cardiovascular na linha basal, a associação com o *endpoint* primário manteve-se significativa nos agrupamentos «MPMS», «hipopneia e hipoxia» e «grave combinada», com uma RR de 1,79, IC de 95% de 0,97 a 3,29, para o agrupamento «despertar e má qualidade do sono» (quadro 6). Uma vez que a maior parte dos acontecimentos do *endpoint* combinado foram mortes, as análises de sensibilidade efetuadas com o ICC em vez da ERF, tal como a adição da utilização de oxigénio domiciliar, tiveram resultados semelhantes (quadros suplementares E9 e E10 disponíveis [online](#)). Por último, a análise de sensibilidade utilizando as mortes por DCV em comparação com a mortalidade por

**Quadro 4** Características demográficas, antropométricas, de sono e comorbilidade, na linha basal, para agrupamentos criados de acordo com as designações convencionais de gravidade da AOS (com base na mediana do IAH do agrupamento: sem/ligeira (agrupamentos A e B), moderada (agrupamentos C e D) e grave (agrupamentos E, F e G))

| Variável/agrupamento              | (A)<br>Ligeira<br>533 | (B)<br>MPMS<br>119 | (C)<br>NREM e má qualidade do sono<br>186 | (D)<br>REM e hipoxia<br>168 | (E)<br>Hipopneia e hipoxia<br>75 | (F)<br>Despertar e má qualidade do sono<br>42 | (G)<br>Grave combinada<br>124 | Valor p do teste X <sup>2</sup><br>ou est. F § |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
| Média ± DP, mediana (IQ) ou N (%) |                       |                    |                                           |                             |                                  |                                               |                               |                                                |
| Idade (anos)                      | 55,3±11,8             | 63,7±10,5          | 62,0±10,8                                 | 57,8±10,9                   | 59,2±11,8                        | 65,7±10,9                                     | 58,0±10,9                     | <0,0001                                        |
| Homens                            | 489 (91,7)            | 115 (96,6)         | 184 (98,9)                                | 162 (96,4)                  | 70 (93,3)                        | 40 (95,2)                                     | 123 (99,2)                    | 0,0006                                         |
| Caucasianos                       | 421 (81,1)            | 103 (89,6)         | 151 (83,4)                                | 115 (83,9)                  | 66 (88,0)                        | 29 (70,7)                                     | 93 (75,0)                     | <0,0001                                        |
| Empregados                        | 193 (37,2)            | 29 (25,2)          | 64 (35,4)                                 | 62 (37,1)                   | 20 (26,7)                        | 14 (34,1)                                     | 43 (34,7)                     | <0,0001                                        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )          | 32,4 (6,4)            | 33,7 (6,5)         | 34,7 (7,7)                                | 36,8 (7,0)                  | 40,0 (8,5)                       | 38,8 (7,9)                                    | 37,2 (6,9)                    | <0,0001                                        |
| ESE*                              | 10,5±5,7              | 9,1±5,6            | 11,0±5,7                                  | 11,1±5,8                    | 12,4±5,7                         | 10,5±6,6                                      | 12,1±6,0                      | 0,0610                                         |
| IAH (n.º/hora)                    | 3,6 (9,0)             | 9,9 (18,6)         | 19,3(30,6)                                | 18,9 (24,5)                 | 44,2 (39,0)                      | 67,8 (30,4)                                   | 83,9 (28,0)                   | <0,0001                                        |
| Sem/AOS ligeira                   | 446 (83,7)            | 75 (63,0)          | 76 (40,9)                                 | 68 (40,5)                   | 10 (13,3)                        | 0 (0)                                         | 1 (0,8)                       | <0,0001                                        |
| AOS moderada                      | 64 (12,0)             | 29 (24,4)          | 47 (25,3)                                 | 46 (27,4)                   | 12 (16,0)                        | 0 (0)                                         | 0 (0)                         | <0,0001                                        |
| AOS grave                         | 23 (4,3)              | 15 (12,6)          | 63 (33,9)                                 | 54 (32,1)                   | 53 (70,7)                        | 42 (100)                                      | 123 (99,2)                    | <0,0001                                        |
| Uso de VPPC†                      | 128 (24,6)            | 38 (33,0)          | 64 (35,4)                                 | 72 (43,1)                   | 37 (49,3)                        | 12 (29,3)                                     | 51 (41,1)                     | <0,0001                                        |
| Tabagismo                         | 185 (36,8)            | 36 (31,9)          | 69 (39,2)                                 | 50 (30,5)                   | 17 (23,6)                        | 12 (31,6)                                     | 58 (48,3)                     | 0,0094                                         |
| Consumo de álcool                 | 244 (48,9)            | 49 (45,4)          | 93 (55,0)                                 | 78 (48,7)                   | 30 (41,7)                        | 20 (50,0)                                     | 67 (56,8)                     | 0,3086                                         |
| Consumo de drogas                 | 29 (5,9)              | 5 (4,7)            | 7 (4,3)                                   | 11 (7,1)                    | 3 (4,3)                          | 1 (2,6)                                       | 11 (9,4)                      | 0,5269                                         |
| Oxigénio domiciliar               | 22 (4,3)              | 11 (9,7)           | 21 (11,7)                                 | 16 (9,9)                    | 6 (8,2)                          | 2 (4,9)                                       | 9 (7,4)                       | 0,0181                                         |
| Pontuação no ICC 0                | 192 (37)              | 25 (22)            | 51 (28)                                   | 57 (35)                     | 21 (28)                          | 8 (20)                                        | 41 (34)                       | <0,0001                                        |
| Pontuação no ICC 1–2              | 217 (42)              | 51 (45)            | 72 (40)                                   | 65 (40)                     | 35 (47)                          | 22 (54)                                       | 43 (42)                       | <0,0001                                        |
| Pontuação no ICC >2               | 109 (21)              | 38 (33)            | 56 (31)                                   | 42 (26)                     | 18 (24)                          | 8 (27)                                        | 38 (31)                       | <0,0001                                        |
| ERF‡                              | 23,2 (15,5)           | 30,9 (15,9)        | 32,1 (17,8)                               | 27,8 (18,1)                 | 29,5 (17,3)                      | 36,4 (19,0)                                   | 30,3 (17,3)                   | <0,0001                                        |

Definição da gravidade da AOS: sem/ligeira (IAH < 15), moderada (IAH 15 a < 30) e grave (IAH ≥ 30).

\*Dados disponíveis para 43%, 49%, 44%, 49%, 52% e 49% dos membros dos agrupamentos A, B, C, D, E, F e G, respetivamente.

†Porcentagem de indivíduos com AOS e uso regular de CPAP (> 4 horas por noite) entre aqueles a quem foi indicada a VPPC.

\*Dados disponíveis para 81,4%, 84%, 84%, 85%, 87%, 86% e 87% dos membros dos agrupamentos A, B, C, D, E, F e G, respetivamente.

§ Correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

IAH, índice de apneia-hipopneia (acontecimentos por hora); IMC, índice de massa corporal; ICC, índice de comorbilidade de Charlson; VPPC, ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas; ESE, escala de sonolência de Epworth; ERF, escala de risco de Framingham; AOS, apneia obstrutiva do sono; MPMS, movimentos periódicos dos membros no sono; NREM, sem movimento rápido dos olhos; REM, movimento rápido dos olhos.

qualquer causa como parte do *endpoint* composto resultou em associações de risco semelhantes para os agrupamentos (dados não apresentados).

As categorias convencionais de gravidade da AOS, baseadas no IAH, não foram associadas ao *endpoint* primário (valor p de 0,49) num modelo ajustado, independentemente da especificação do grupo de referência (sem (IAH < 5) ou sem/ligeira (IAH < 15), quadro 6).

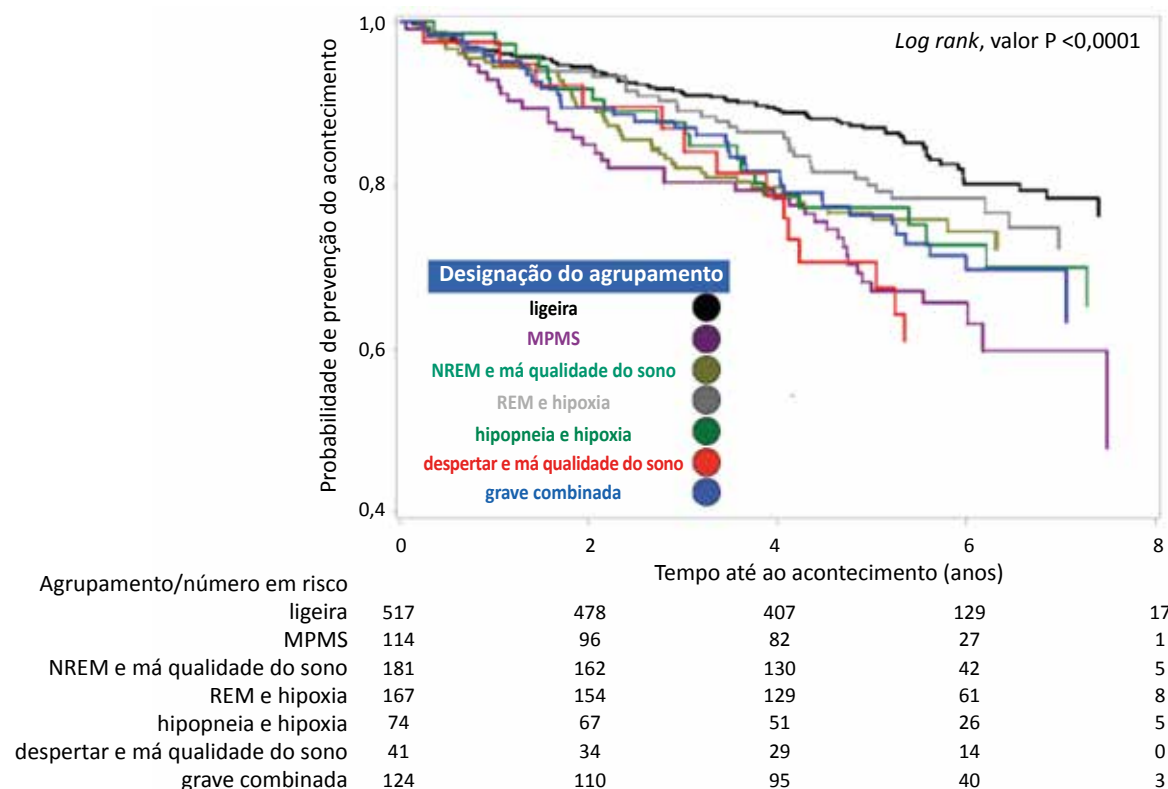
## DISCUSSÃO

Utilizando dados polissonográficos facilmente disponíveis e métodos analíticos sem supervisão (por exemplo, a análise de agrupamentos), identificámos diversos fenótipos de doentes com IAH médios dentro de cada uma das categorias convencionais de gravidade da AOS, baseadas nos IAH. Os agrupamentos em questão permitiram detetar diferentes fenómenos, nomeadamente a coocorrência com MPMS e a associação de acontecimentos respiratórios com despertar, carga hipóxica e estados específicos do sono. A fim de sublinhar a relevância clínica da heterogeneidade fisiológica retratada pelos agrupamentos (mas sem qualquer intenção de criar uma ferramenta de prognóstico), avaliamos a sua associação com a incidência de acontecimentos cardiovasculares ou morte. Verificámos que a inclusão em agrupamentos permite prever de forma independente uma DCV adversa ou morte, o que não foi possível com as categorias convencionais de gravidade baseadas no IAH.

Os MPMS foram a característica distintiva mais importante entre os agrupamentos «ligeira» e «MPMS», ambos com mediana do IAH < 15. A elevada prevalência de MPMS em doentes com AOS (28–48%), especialmente naqueles que apresentam IAH < 20,<sup>27</sup> apoia o nosso achado do agrupamento «MPMS» como grupo da AOS com um distúrbio fisiológico diferente. Embora os MPMS sejam comuns, pouco

se sabe sobre os fatores associados à sua origem em doentes com AOS, além de idade avançada e carga de comorbilidade aumentada,<sup>27</sup> também encontradas no agrupamento «MPMS». Começam agora a ser divulgadas provas do impacto negativo dos MPMS no sistema cardiovascular. A regulação autonómica basal é desviada no sentido da predominância simpática em doentes com AOS e MPMS, quando comparados com os doentes que sofrem apenas de AOS.<sup>28</sup> Os MPMS estão associados ao aumento da tensão arterial durante o dia<sup>29</sup> e a evolução para fibrilhação auricular.<sup>30</sup> Depois de ter controlado o risco cardiovascular na linha basal, verificámos que o agrupamento «MPMS» estava associado a um aumento para o dobro do *endpoint* combinado, em comparação com o agrupamento «ligeira», e que o uso de VPPC pode atenuar este risco (figura 2). Noutra coorte com AOS, o IMPM previu de forma independente a incidência de DCV ou morte devido a qualquer causa.<sup>13</sup> Em conjugação com os nossos achados, as evidências sugerem que os MPMS são importantes para a identificação de doentes com risco acrescido de DCV ou morte.

Na categoria AOS de gravidade moderada (15 ≤ IAH < 30), as características polissonográficas do agrupamento «NREM e má qualidade do sono» sugerem que um limiar de despertar mais baixo (conjugado com um *loop gain* ventilatório superior) pode resultar num sono fragmentado, com dessaturação de oxigénio menos grave.<sup>31</sup> Embora não tenhamos medido diretamente o limiar de despertar, este agrupamento apresentou um nadir de saturação de oxigénio > 82,5%, preditor de um limiar de despertar baixo, conforme anteriormente relatado.<sup>32</sup> O agrupamento «REM e hipoxia», pelo contrário, com predominância de acontecimentos respiratórios relacionados com o sono REM, hipoxia grave, mas sono com relativamente poucas interrupções, era semelhante à AOS relacionada com o sono REM, como fenótipo anteriormente reconhecido.<sup>2,33</sup> No nosso estudo, o agrupamento «NREM e má qualidade do sono» não



**Figura 1** Curvas de probabilidade de sobrevivência de Kaplan-Meier para o risco de síndrome coronária aguda, ataque isquêmico transitório, AVC ou morte, para sete agrupamentos polissonográficos. NREM, sem movimento rápido dos olhos; MPMS, movimento periódico dos membros durante o sono; REM, movimento rápido dos olhos.

estava associado a um aumento do *endpoint* composto e, tanto quanto sabemos, não foi referida qualquer incidência de DCV ou morte em doentes com características polissonográficas semelhantes às do agrupamento «NREM e má qualidade de sono». O agrupamento «REM e hipoxia» foi associado a uma prevalência mais elevada (não ajustada) de hipertensão (quadro suplementar E7 disponível *online*), mas não a uma incidência mais elevada de SCA, AIT, AVC ou morte. Um estudo anterior sobre AOS relacionada como o sono REM, registou uma prevalência mais baixa de hipertensão, em comparação com a AOS sem estágio específico,<sup>2</sup> enquanto que outro estudo detetou um aumento da prevalência e incidência de hipertensão em doentes com AOS e IAH no sono REM > 15.<sup>33</sup> As diferenças no desenho do estudo, *endpoints* e características da coorte (por exemplo, predominantemente masculina) dificultam uma comparação direta.

Os nossos achados sugerem uma variabilidade fisiopatológica considerável entre os doentes com IAH ≥ 30. Alguns doentes podem desenvolver hipoxia com intensidade mais baixa de obstrução das vias aéreas («hipopneia e hipoxia»),

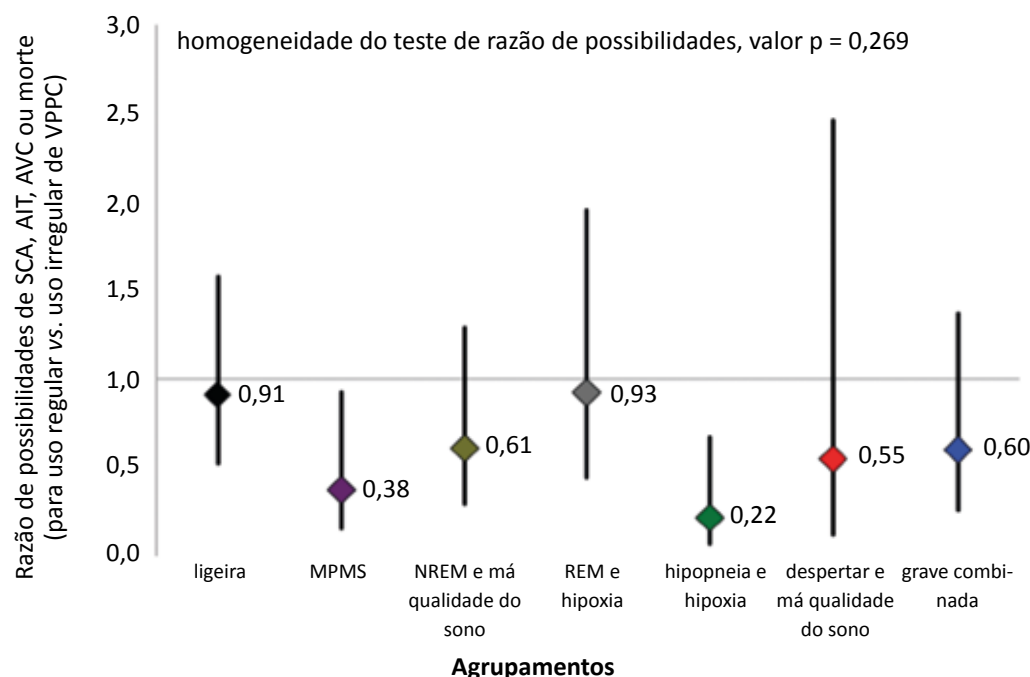
em comparação com outros, que só com uma apneia declarada atingem a dessaturação («grave combinada»). Doentes com IAH equivalentes e índices de despertar convencionais podem apresentar graus de hipoxia marcadamente diferentes («despertar e má qualidade do sono» em comparação com «grave combinada»). Alguns tipos de despertar precedem a abertura das vias aéreas, funcionando com uma «válvula de segurança», para evitar um agravamento da hipoxia/hipercápnia, enquanto outros ocorrem depois da abertura das vias aéreas.<sup>31</sup> Em doentes com abertura das vias aéreas antes de um despertar ou sem ele, os despertares espontâneos podem potenciar instabilidade ventilatória, interferir com a progressão para um sono mais profundo e aumentar a frequência dos ciclos (acontecimentos mais frequentes com menor hipoxia).<sup>31</sup> Medir fatores como a altura em que os despertares ocorrem, a duração da apneia e da hipopneia, a saturação de oxigénio antes do acontecimento, o *loop gain* ventilatório e a responsividade do músculo faríngeo<sup>34</sup> pode ajudar a apurar as diferenças entre agrupamentos, permitindo conhecer melhor estas categorias de risco. Os agrupamentos «hipopneia e hipoxia» e «grave combinada» do nosso

**Quadro 5** Razão de risco (RR) de Cox para a incidência de síndrome coronária aguda, ataque isquêmico transitório, AVC ou morte, para agrupamentos de AOS (n = 1036\*)

| Variáveis                        | Não ajustadas     |              |         | Ajustadas para uso de VPPC |             |         |
|----------------------------------|-------------------|--------------|---------|----------------------------|-------------|---------|
|                                  | RR                | IC de 95%    | Valor p | RR                         | IC de 95%   | Valor p |
| Ligeira                          | Ref. <sup>a</sup> | -            | 0,0002  | Ref. <sup>a</sup>          | -           | <0,0001 |
| MPMS                             | 2,36              | 1,61 a 3,46  |         | 2,48                       | 1,69 a 3,64 |         |
| NREM e má qualidade do sono      | 1,66              | 1,15 a 2,40  |         | 1,74                       | 1,20 a 2,51 |         |
| REM e hipoxia                    | 1,34              | 0,91 a 1,99  |         | 1,45                       | 0,98 a 2,16 |         |
| Hipopneia e hipoxia              | 1,69              | 1,04 to 2,77 |         | 1,92                       | 1,17 a 3,15 |         |
| Despertar e má qualidade do sono | 2,33              | 1,32 a 4,10  |         | 2,42                       | 1,37 a 4,26 |         |
| Grave combinada                  | 1,78              | 1,19 a 2,66  |         | 1,91                       | 1,27 a 2,85 |         |
| <b>Uso de VPPC</b>               |                   |              |         |                            |             | 0,0015  |
| Irregular                        | -                 | -            |         | Ref. <sup>a</sup>          | -           |         |
| Regular                          | -                 | -            |         | 0,64                       | 0,49 a 0,84 |         |

\*Excluídos os indivíduos sem algum componente da escala de risco de Framingham.

IAH, índice de apneia-hipopneia (acontecimentos por hora); IMC, índice de massa corporal; ICC, índice de comorbilidade de Charlson; VPPC, ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas; ESE, escala de sonolência de Epworth; ERF, escala de risco de Framingham; AOS, apneia obstrutiva do sono; MPMS, movimentos periódicos dos membros no sono; NREM, sem movimento rápido dos olhos; REM, movimento rápido dos olhos.



**Figura 2** Risco (razão de possibilidades, RP) de SCA, AIT, AVC ou morte em indivíduos com uso regular vs. uso irregular de VPPC para cada agrupamento. SCA, síndrome coronária aguda; VPPC, ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas; NREM, sem movimento rápido dos olhos; MPMS, movimento periódico dos membros durante o sono; REM, movimento rápido dos olhos; AIT, ataque isquémico transitório. O valor p refere-se à homogeneidade Breslow-Day do teste de RP. RP e IC de 95% apresentados para os indivíduos com uso regular vs. uso irregular de VPPC.

estudo estavam ambos associados a um aumento do risco de *endpoint* composto, ao contrário das categorias de gravidade baseadas no IAH. Embora muitos estudos tenham referido uma associação entre o IAH e acontecimentos cardiovasculares ou morte,<sup>7-9</sup> uma análise sistemática recente demonstra que esta associação não foi verificada de forma consistente,<sup>10</sup> tendo T < 90% ou vários despertares sido identificados como preditores independentes.<sup>7, 11, 13</sup> É plausível a hipótese de que diferentes características fisiológicas desempenham um papel importante em certos doentes, mas não noutros. Por exemplo, nos doentes dos agrupamentos «hipopneia e hipoxia» e «grave combinada», a duração e a profundidade da hipoxia (e não apenas a frequência da dessaturação) podem representar um risco acrescido. Pelo contrário, noutros agrupamentos («des-

pertar e má qualidade do sono»), com mais doentes não brancos e mais velhos, podem ser importantes as apneias de ciclo rápido, associadas a despertares e sono fragmentado, mas sem hipoxia significativa. É possível que, ao categorizar os doentes apenas com base no IAH, sejam agrupados doentes com características fisiológicas e perfis de risco diferentes (figura suplementar E3 disponível *online*), podendo eventualmente perder-se uma oportunidade de atenuação do risco.

Os nossos resultados podem ter implicações importantes na seleção de doentes para tratamento e ensaios clínicos sobre AOS. Por exemplo, segundo as atuais *guidelines* da prática clínica, a recomendação para o tratamento da AOS ligeira (IAH < 15), sem sintomas, é opcional e os MPMS não são considerados para estratificação do risco.<sup>35</sup> O facto de se concentrar

**Quadro 6** Comparação dos modelos de risco proporcional de Cox, ajustados para o *endpoint* primário, usando a inclusão em agrupamentos vs. gravidade da AOS medida pelo IAH (n = 1036\*, consultar a legenda para a análise dos grupos sem vs. ligeira, moderada e grave)

| Variáveis<br>Designação do agrupamento                  | Inclusão em agrupamentos, uso de VPPC e escala de risco de Framingham |             |         | Gravidade do IAH, uso de VPPC e escala de risco de Framingham |             |         |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|---------|---------------------------------------------------------------|-------------|---------|
|                                                         | RR                                                                    | IC de 95%   | Valor p | RR                                                            | IC de 95%   | Valor p |
| Ligeira                                                 | Ref. <sup>a</sup>                                                     | -           | 0,0265  | -                                                             | -           |         |
| MPMS                                                    | 2,02                                                                  | 1,32 a 3,08 |         | -                                                             | -           |         |
| NREM e má qualidade do sono                             | 1,28                                                                  | 0,85 a 1,94 |         | -                                                             | -           |         |
| REM e hipoxia                                           | 1,37                                                                  | 0,89 a 2,11 |         | -                                                             | -           |         |
| Hipopneia e hipoxia                                     | 1,74                                                                  | 1,02 a 2,99 |         | -                                                             | -           |         |
| Despertar e má qualidade do sono                        | 1,79                                                                  | 0,97 a 3,29 |         | -                                                             | -           |         |
| Grave combinada                                         | 1,69                                                                  | 1,09 a 2,62 |         | -                                                             | -           |         |
| <b>Gravidade do IAH</b>                                 |                                                                       |             |         |                                                               |             | 0,5403  |
| Sem/ligeira (IAH < 15)                                  | -                                                                     | -           |         | Ref. <sup>a</sup>                                             | -           |         |
| Moderada (15 ≤ IAH < 30)                                | -                                                                     | -           |         | 1,21                                                          | 0,85 a 1,73 |         |
| Grave (IAH ≥ 30)                                        | -                                                                     | -           |         | 1,11                                                          | 0,82 a 1,50 |         |
| <b>Uso de VPPC</b>                                      |                                                                       |             | 0,0021  |                                                               |             | 0,0068  |
| Irregular                                               | Ref. <sup>a</sup>                                                     | -           |         | Ref. <sup>a</sup>                                             | -           |         |
| Regular                                                 | 0,62                                                                  | 0,46 a 0,84 |         | 0,66                                                          | 0,49 a 0,89 |         |
| Escala de risco de Framingham (alteração por 10 pontos) | 1,28                                                                  | 1,19 a 1,37 | <0,0001 | 1,30                                                          | 1,22 a 1,39 | <0,0001 |

A adição da etnia e do consumo de álcool não alterou significativamente os resultados dos modelos de agrupamento (dados não apresentados). Também não foram encontradas associações significativas com o *endpoint* primário ao avaliar o IAH contínuo (valor p > 0,2276) ou três categorias de gravidade (sem (IAH < 5, referência) vs. ligeira (5 ≤ IAH < 15, valor p de 0,4192), moderada (15 ≤ IAH < 30, valor p de 0,1775) ou grave (IAH ≥ 30, valor p de 0,2218)) (dados não apresentados).

\*Excluídos os indivíduos sem algum componente da escala de risco de Framingham.

IAH, índice de apneia-hipopneia (acontecimentos/hora de tempo de sono total); VPPC, ventiloterapia por pressão positiva contínua nas vias aéreas; NREM, sem movimento rápido dos olhos; AOS, apneia obstrutiva do sono; MPMS, movimento periódico dos membros durante o sono; REM, movimento rápido dos olhos.

toda a atenção apenas no IAH pode impedir a deteção de um subgrupo de doentes com maior risco de DCV ou morte. No nosso estudo, o uso de VPPC atenuou o risco para o agrupamento «MPMS». Evidências limitadas relativas ao tratamento com VPPC de doentes com IAH < 15 *não selecionados* sugere uma ausência de impacto nos acontecimentos cardiovasculares, fatais ou não.<sup>36</sup> Os nossos achados podem também servir de orientação para o recrutamento para ensaios clínicos sobre o tratamento da AOS, uma vez que os doentes com maior risco de acontecimentos adversos podem ter maiores benefícios. Entre os doentes tradicionalmente classificados como tendo AOS grave, os nossos achados sugerem a existência de diferentes mecanismos de distúrbio respiratório do sono. Assim, pode ser mais vantajoso para estes doentes um tratamento específico em função dos fatores fisiológicos causadores predominantes (por exemplo, reduzir a propensão para despertar com sedativos e/ou estimulação ventilatória com oxigénio),<sup>34</sup> em vez de uma abordagem única com ventiloterapia por pressão positiva. Adicionalmente, é possível que nem todos os doentes com AOS grave beneficiem com o tratamento (figura 2). O impacto da utilização de abordagens deste tipo nos acontecimentos cardiovasculares é ainda desconhecido e constitui matéria importante para investigação futura. Embora a análise de agrupamentos tenha sido usada na AOS,<sup>18, 19, 37–40</sup> apenas dois estudos<sup>18, 19</sup> incluíram outras medições polissonográficas além do IAH. Joosten *et al*<sup>18</sup> identificaram seis agrupamentos em 1064 doentes com AOS ligeira ou moderada, semelhantes aos grupos de AOS polissonográficos definidos *a priori* (REM predominante, supinação isolada, supinação predominante e sobreposição REM/supinação). A maior parte das medições nos domínios da arquitetura do sono, despertar e hipoxia foram excluídos. A análise de Lacedonia *et al*, incluindo o IAH, T < 90% e índice de dessaturação de oxigénio, identificou três agrupamentos em 198 doentes com AOS.<sup>19</sup> Dois agrupamentos com IAH > 55 apresentavam diferenças marcantes na T < 90%, tal como os grupos «grave combinada» e «despertar e má qualidade do sono» da nossa análise. Nenhum dos agrupamentos apresentava diferenças ao nível da prevalência de DCV ou diabetes. Nenhum dos estudos abordou ou criou modelos dos *endpoints* clínicos por agrupamento, limitando as implicações dos achados em termos de prognóstico.

Várias limitações do nosso estudo devem ser tidas em consideração.

Foram analisados dados de um único estudo anterior (embora provenientes de diversos centros médicos de veteranos de guerra) e os nossos resultados, tal como a maior parte das análises de agrupamentos, permitem sobretudo construir hipóteses. É necessária uma validação destes achados noutras populações, a fim de identificar características polissonográficas distintivas. Apesar de a nossa amostra analítica global ter dimensões consideráveis, uma vez que os grupos individuais em análises de agrupamentos podem ser pequenos, óptimos (*a priori*) por não proceder à validação por divisão da coorte, de modo a evitar a «perda» de categorias de doentes com potencial de relevância clínica, mas de dimensões reduzidas (por exemplo, «hipopneia e hipoxia», n = 75). É também necessária uma melhor compreensão das implicações dos agrupamentos. Por exemplo, é necessário investigar se o agrupamento «MPMS» representa a síndrome das pernas inquietas com AOS comórbida ou um tipo específico de AOS com MPMS, assim como a sua importância para acontecimentos cardiovasculares e morte. Dado o elevado número de variáveis polissonográficas incluídas no nosso estudo (n = 29) e o facto de não poderem ficar dados em falta na análise de agrupamentos, prevíamos que uma proporção considerável de participantes das populações originais seria excluída da nossa amostra ana-

lítica. Uma comparação dos fatores demográficos, das comorbilidades de risco cardiovascular na linha basal e dos *endpoints* primários entre estes grupos não revelou quaisquer diferenças (quadro E11 suplementar disponível *online*). Adicionalmente, os nossos dados não incluíram medições dos sintomas, fenótipos de AOS intermédios (por exemplo, estrutura craniofacial e características fisiológicas) nem dados de biomarcadores de risco cardiovascular. O presente estudo também não foi concebido para abordar a adesão objetiva ao VPPC ou a sua eficácia nos acontecimentos cardiovasculares nos agrupamentos. No entanto, demonstrámos o risco acrescido de acontecimentos adversos apesar do uso regular de VPPC, sugerindo que em alguns grupos o risco se mantinha, mesmo com o tratamento. Por último, a falta de diversidade de sexo e étnica na nossa coorte pode limitar a possibilidade de generalizar os nossos achados às mulheres e às minorias.

Entre os pontos fortes do nosso estudo inclui-se o uso de uma abordagem estruturada e baseada nos dados para determinação de características polissonográficas passíveis de interpretação clínica, em cada domínio fisiopatológico da AOS, e uma metodologia quantitativa rigorosa (análise de agrupamentos), com integração de diversas características polissonográficas para identificação de subgrupos específicos de doentes. A nossa abordagem é facilmente transponível para outros centros, uma vez que se baseia em polissonografia e pontuações padronizadas. Outro ponto forte é a avaliação da incidência de acontecimentos cardiovasculares ou morte nos agrupamentos, com ajuste simultâneo para risco cardiovascular na linha basal, por meio de medidas validadas. Incluímos também doentes com um leque completo de gravidade da apneia do sono, uma vez que já foi demonstrado que alguns indivíduos com IAH < 5 apresentam risco acrescido de acontecimentos cardiovasculares.<sup>33</sup> Os nossos resultados sublinham a necessidade de uma caracterização multidimensional da AOS, para um aperfeiçoamento em termos de prognóstico e de desenho de ensaios, sobretudo, à medida que vão sendo disponibilizados grandes conjuntos de dados multidomínio, de diversas populações de estudos.

Resumindo, o nosso estudo facultava novas provas da existência de heterogeneidade polissonográfica nas categorias tradicionais de gravidade da AOS e da possibilidade de utilizar dados facilmente disponíveis, com métodos de aprendizagem sem supervisão, para a classificação dos doentes em subgrupos que refletem diferentes processos fisiopatológicos. Alguns destes subgrupos detetam o risco de acontecimentos cardiovasculares adversos ou morte que, de outro modo, passaria despercebido com a categorização convencional baseada no IAH, sugerindo que outras medidas (como os MPMS ou acontecimentos respiratórios com hipoxia ou despertar) podem ser importantes para a estratificação do risco e para a seleção do tratamento. São necessários mais estudos para determinar se os métodos de aprendizagem sem supervisão podem ser aplicados noutras populações e conjuntos de dados multidimensionais, para melhor entender a fisiopatologia, melhorar os prognósticos e identificar tratamentos específicos para doentes com AOS.

#### Afiliações dos autores

<sup>1</sup>Department of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>2</sup>Division of Acute Care/Health Systems, Yale School of Nursing, Yale University, New Haven, Connecticut, USA

<sup>3</sup>Department of Neurology, Yale University, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Departments of Neurology and Internal Medicine, Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

<sup>5</sup>Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>6</sup>Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>7</sup>Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

<sup>8</sup>Clinical Epidemiology Research Center, Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut, USA

**Agradecimentos** Os autores agradecem aos veteranos norte-americanos, funcionários do Centro de Pesquisa em Epidemiologia Clínica do Veterans Affairs Medical Center em Connecticut e professores e colegas da Seção de Cuidados Pulmonares, Cuidados Críticos e Medicina do Sono de Yale que forneceram feedback valioso na formulação deste trabalho.

**Contribuições** Todos os autores contribuíram substancialmente para a concepção, desenho, análise ou interpretação dos dados deste estudo. AVZ, SJ e HKY tiveram acesso total a todos os dados do estudo e assumiram a responsabilidade pela integridade e precisão das análises de dados. AVZ, SJ, BBK, NSR, JC e HKY estiveram envolvidos na interpretação dos dados. AVZ, BBK e HKY elaboraram o manuscrito e todos os autores revisaram criticamente o conteúdo intelectual importante. Todos os autores deram a aprovação final desta versão a ser submetida.

**Financiamento** Este trabalho foi apoiado pelo Programa de Revisão de Mérito do VA Clinical Science Research and Development (CSR & D) (CSRDS07), VA Cooperative Studies Program, NRSA Institutional training Grant do NIH (5T32HL07778), Yale Center for Investigating Sleep Disturbance em condições agudas e crônicas (P20NR014126) e Robert E. Leet e Clara Guthrie Patterson Trust Programa de Bolsas de Estudo em Pesquisa Clínica, Bank of America, NA, Trustee. O JC é apoiado pelo VA Cooperative Studies Program.

**Conflito de interesses** Nada a declarar.

**Aprovação ética** Conselho de Revisão Institucional dos Assuntos de Veteranos de West Haven.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

## REFERÊNCIAS

- 1 Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in sleep medicine 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:415–20.
- 2 Conwell W, Patel B, Doeing D, *et al*. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath* 2012;16:519–26.
- 3 Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, *et al*. Nonrapid eye movement-predominant obstructive sleep apnea: detection and mechanism. *J Clin Sleep Med* 2015;11:987–93.
- 4 Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, *et al*. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev* 2014;18:7–17.
- 5 Palma JA, Iriarte J, Fernandez S, *et al*. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1783–91.
- 6 Borge PR, Paillasseur JL, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–9.
- 7 Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, *et al*. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.
- 8 Shah NA, Yaggi HK, Concato J, *et al*. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010;14:131–6.
- 9 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, *et al*. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–41.
- 10 Kendzerska T, Mollaveya T, Gershon AS, *et al*. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2014;18:49–59.
- 11 Stone KL, Blackwell TL, Ancoli-Israel S, *et al*. Sleep disordered breathing and risk of stroke in older community-dwelling Men. *Sleep* 2016;39:531–40.
- 12 Lutsey PL, McClelland RL, Duprez D, *et al*. Objectively measured sleep characteristics and prevalence of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Sleep study. *Thorax* 2015;70:880–7.
- 13 Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, *et al*. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001599.
- 14 Weatherall M, Shirlcliffe P, Travers J, *et al*. Use of cluster analysis to define COPD phenotypes. *Eur Respir J* 2010;36:472–4.

- 15 Ahmad T, Pencina MJ, Schulte PJ, *et al*. Clinical implications of chronic heart failure phenotypes defined by cluster analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1765–74.
- 16 Borge PR, Paillasseur JL, Peene B, *et al*. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012;7:e51048.
- 17 Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, *et al*. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:356–62.
- 18 Joosten SA, Hamza K, Sands S, *et al*. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology* 2012;17:99–107.
- 19 Lacedonia D, Carpanano GE, Sabato R, *et al*. Characterization of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSA) population by means of cluster analysis. *J Sleep Res* 2016;25:724–30.
- 20 Koo BB, Won C, Selim BJ, *et al*. The Determining Risk of Vascular Events by Apnea Monitoring (DREAM) study: design, rationale, and methods. *Sleep Breath* 2016;20:893–900.
- 21 D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, *et al*. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743–53.
- 22 D'Hoore W, Sciotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med* 1993;32:382–7.
- 23 Leung RS, Comondore VR, Ryan CM, *et al*. Mechanisms of sleep-disordered breathing: causes and consequences. *Pflugers Arch* 2012;463:213–30.
- 24 Black MH, Watanabe RM. A principal components-based clustering method to identify variants associated with complex traits. *Hum Hered* 2011;71:50–8.
- 25 Tarca AL, Carey VJ, Chen XW, *et al*. Machine learning and its applications to biology. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e116.
- 26 Hennig C. Cluster-wise assessment of cluster stability. *Comput Stat Data Anal* 2007;52:258–71.
- 27 Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, *et al*. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2:281–7.
- 28 Wu MN, Lai CL, Liu CK, *et al*. Basal sympathetic predominance in periodic limb movements in sleep with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2015;24:722–9.
- 29 Dean DA, Wang R, Jacobs DR, *et al*. A systematic assessment of the association of polysomnographic indices with blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Sleep* 2015;38:587–96.
- 30 Mirza M, Shen WK, Sofi A, *et al*. Frequent periodic leg movement during sleep is an unrecognized risk factor for progression of atrial fibrillation. *PLoS One* 2013;8:e78359.
- 31 Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol* 2014;116:302–13.
- 32 Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, *et al*. Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1293–300.
- 33 Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, *et al*. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1158–67.
- 34 Owens RL, Edwards BA, Eckert DJ, *et al*. An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non positive airway pressure therapy. *Sleep* 2015;38:961–70.
- 35 Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, *et al*. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263–76.
- 36 Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, *et al*. An official American thoracic society research statement: impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:e37–54.
- 37 Bailly S, Destors M, Grillet Y, *et al*. Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis. *PLoS One* 2016;11:e0157318.
- 38 Gagnadoux F, Le Vaillant M, Paris A, *et al*. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. *Chest* 2016;149:288–90.
- 39 Vavougiou GD, George D G, Pastaka C, *et al*. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res* 2016;25:31–8.
- 40 Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, *et al*. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 2014;44:1600–7.

# BMJ Open Respiratory Research

Open up your respiratory medicine research in a high-quality Open Access journal

Published on behalf of the British Thoracic Society, **BMJ Open Respiratory Research** is an online-only, peer-reviewed journal for health professionals in all areas of respiratory medicine. With a focus on high-quality, international research, it offers the perfect platform for your respiratory papers.

## Why submit?

- **Reach further** with Open Access publication, ensuring your work is freely available to readers worldwide
- **Streamline your efforts** with our quick and easy submission process, and fast editorial and production times
- **Be highly discoverable** with your work indexed in PubMed Central, Scopus and Google Scholar
- **BTS members benefit:** an exclusive 25% discount on the standard article publishing charge

We welcome review articles and all research study types, including basic science, pilot and observational studies, protocols, clinical trials and systematic reviews.



**BMJ**

Join our online communities:

[@BMJOpen\\_Res](#) [f/bmjopen.respiratory](#)



Submit your paper  
**bmjopenrespres.bmj.com**

## ARTIGO ORIGINAL

# Atividade física intensa nos tempos livres está associada a melhor função pulmonar: o estudo prospetivo ECRHS

Elaine Fuertes,<sup>1,2,3</sup> Anne-Elie Carsin,<sup>1,2,3</sup> Josep M Antó,<sup>1,2,3</sup> Roberto Bono,<sup>4</sup> Angelo Guido Corsico,<sup>5,6</sup> Pascal Demoly,<sup>7,8</sup> Thorarinn Gislason,<sup>9</sup> José-Antonio Gullón,<sup>10</sup> Christer Janson,<sup>11</sup> Deborah Jarvis,<sup>12,13</sup> Joachim Heinrich,<sup>14,15</sup> Mathias Holm,<sup>16</sup> Bénédicte Leynaert,<sup>17,18</sup> Alessandro Marcon,<sup>19</sup> Jesús Martínez-Moratalla,<sup>20,21</sup> Dennis Nowak,<sup>22,23</sup> Silvia Pascual Erquicia,<sup>24</sup> Nicole M Probst-Hensch,<sup>25,26</sup> Chantal Raherison,<sup>27</sup> Wasif Raza,<sup>28</sup> Francisco Gómez Real,<sup>29,30</sup> Melissa Russell,<sup>31</sup> José Luis Sánchez-Ramos,<sup>32</sup> Joost Weyler,<sup>33</sup> Judith Garcia Aymerich<sup>1,2,3</sup>

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2017-210947>).

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

**Correspondência para**  
Dr Elaine Fuertes, ISGlobal,  
Centre for Research in  
Environmental Epidemiology  
(CREAL), Barcelona 08003,  
Spain; elaine.fuertes@isglobal.org

Alguns dos resultados foram apresentados sob a forma de uma apresentação oral no Congresso Internacional da Sociedade Respiratória Europeia de 2016.

Recebido a 23 de agosto de 2017  
Revisto a 9 de novembro de 2017  
Aceite a 4 de novembro de 2017  
Publicado primeiro online a 6 de janeiro de 2018

## RESUMO

**Objetivo** Avaliámos associações entre atividade física, função pulmonar e o seu declínio, na coorte do Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia, um estudo prospetivo e baseado na população.

**Métodos** O FEV<sub>1</sub> e a FVC foram medidos em 3912 participantes aos 27–57 anos e aos 39–67 anos (tempo médio entre exames = 11,1 anos). A frequência e a duração da atividade física foram avaliadas através de questionários e utilizadas para identificar indivíduos ativos (atividade física ≥ 2 vezes e ≥ 1 hora por semana) em cada exame. Modelos de regressão linear, de efeitos mistos, ajustados, avaliaram associações da atividade física regular com o FEV<sub>1</sub> e a FVC.

**Resultados** A frequência e a duração da atividade física aumentaram ao longo do período do estudo. Em modelos ajustados, os indivíduos ativos aquando do primeiro exame revelaram valores de FEV<sub>1</sub> (43,6 ml (IC de 95% de 12,0 a 75,1)) e FVC (53,9 ml (IC de 95% de 17,8 a 89,9)) mais elevados em ambos os exames do que os seus homólogos não ativos. Estas associações pareciam estar limitadas aos indivíduos que eram fumadores ativos. Na população geral, os valores de FEV<sub>1</sub> e FVC revelaram-se mais elevados nos indivíduos que passaram de inativos a ativos durante o seguimento (38,0 ml (IC de 95% de 15,8 a 60,3) e 54,2 ml (IC de 95% de 25,1 a 83,3), respetivamente) e que eram consistentemente ativos, comparativamente com os indivíduos que eram consistentemente não ativos. Não se detetaram associações relativas ao declínio da função pulmonar.

**Conclusão** Ao longo de um período de 10 anos, a atividade física intensa, nos tempos livres, revelou estar associada a valores de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados, ao longo de um período de 10 anos entre fumadores ativos, mas não ao declínio do FEV<sub>1</sub> e da FVC.

## INTRODUÇÃO

Uma baixa função pulmonar constitui um importante traço fenotípico da DPOC, uma doença responsável por quase 64 milhões de anos-vida ajustadas para incapacidade perdida a nível mundial.<sup>1</sup> A função pulmonar diminui naturalmente com o avançar da idade e sabe-se que este declínio pode ser modificado apenas por alguns fatores (por exemplo, tabagismo,<sup>2</sup>

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► A atividade física está associada a uma melhor função pulmonar e a um declínio reduzido desta função ao longo de um período de 10 anos entre adultos europeus?

### Que conclusão foi alcançada?

► Ao longo de um período de 10 anos, a atividade física intensa nos tempos livres foi associada a valores máximos de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados entre fumadores atuais, mas não a um menor declínio destes parâmetros da função pulmonar.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo, baseado em dados recolhidos ao longo de um período de 10 anos como parte da coorte prospetiva europeia do Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECRHS, do inglês *European Community Respiratory Health Survey*), reforça as evidências epidemiológicas que sustentam uma associação positiva entre a atividade física e a saúde respiratória em fumadores.

exposição a bolor<sup>3</sup> e níveis de α1-antitripsina<sup>4</sup>). A identificação confirmada da atividade física como um fator modificável comum, capaz de atenuar o declínio da função pulmonar relacionado com a idade, pode conduzir a benefícios significativos para a saúde pública.

A inatividade física é o principal fator de risco de mortalidade geral<sup>5</sup> e está fortemente associada a várias doenças não transmissíveis importantes.<sup>6</sup> Curiosamente, as evidências de uma relação com a saúde respiratória são mais ténues, possivelmente devido ao facto de a maioria dos estudos anteriores terem sido transversais e, por isso, sujeitos a causalidade inversa, ou porque esses estudos visaram populações específicas (por exemplo, atletas,

**Para citar:** Fuertes E, Carsin A-E, Antó JM, et al. Thorax 2018;73:376–384.

doentes com DPOC). Os poucos estudos prospetivos existentes sugerem uma ligação benéfica entre a atividade física e a saúde respiratória, apesar de os resultados serem inconsistentes em termos de subgrupos afetados e indicadores de atividade física.<sup>7-12</sup> Algumas destas inconsistências podem dever-se a enviesamento na seleção (por exemplo, utilização de uma amostra de conveniência<sup>9</sup>), ausência de ajuste para confundidores (por exemplo, estatuto socioeconómico) ou porque as alterações dos níveis de atividade física ao longo do tempo não foram tidas em consideração.<sup>13</sup> Um estudo envolvendo mais de 6000 adultos residentes em Copenhaga, Dinamarca, avaliou adequadamente estes fatores e relatou que uma maior atividade física estava associada a menor declínio da função pulmonar e menor risco de DPOC apenas em fumadores ativos.<sup>10, 11</sup> Esta observação ainda não foi replicada.

O Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECRHS, do inglês *European Community Respiratory Health Survey*) é um estudo de Fase III, longitudinal e multicêntrico, que recolheu informações detalhadas sobre fatores ambientais, de estilo de vida e de saúde respiratória junto de adultos residentes em toda a Europa.<sup>14</sup> Utilizámos esta valiosa fonte de dados para avaliar se a atividade física intensa está ou não associada a valores máximos mais elevados de FEV<sub>1</sub> e FVC e a uma reduzida taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> e da FVC, em 3912 adultos acompanhados em 25 centros de 11 países. Testámos também a hipótese de esta relação poder ser mais forte entre fumadores ativos.<sup>10</sup>

## MÉTODOS

### População do estudo

O ECRHS teve início em 1991–1993 (ECRHS I), quando mais de 18 000 adultos jovens (dos 20 aos 44 anos de idade) foram recrutados aleatoriamente a partir de registos disponíveis baseados na população (grupo baseado na população), com uma sobreamostragem de asmáticos (grupo sintomático). Desde então, foram realizados dois exames (aos 27–57 anos (ECRHS II, 1999–2003) e aos 39–67 anos (ECRHS III, 2010–2014)). Estão disponíveis informações detalhadas sobre o desenho do estudo.<sup>15, 16</sup> A presente análise utiliza dados recolhidos durante o ECRHS II e III, doravante referidos por primeiro e segundo exames. Um total de 3912 participantes (25 centros em 11 países) dispunham de informações sobre função pulmonar em ambos os pontos temporais, atividade física aquando do primeiro seguimento e covariáveis base (sexo, idade, altura e tabagismo) e são, por conseguinte, incluídos no presente estudo. Analisámos dados de ambos os grupos do ECRHS (baseado na população e sintomático), pois o nosso objetivo era examinar associações com a atividade física e não estimar taxas de incidência ou prevalências numa população representativa.<sup>17</sup> A figura suplementar S1 disponível *online* apresenta um fluxograma. Obteve-se o consentimento informado por escrito junto de todos os participantes.

### Função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada utilizando diferentes espirómetros nos vários centros, aquando do primeiro exame, tendo praticamente todos os centros utilizado o mesmo espirómetro no segundo exame (quadro suplementar S1 disponível *online*). Para ambos os pontos temporais, foram utilizados como *endpoints* primários o FEV<sub>1</sub> e a FVC, repetíveis para 150 ml a partir de, pelo menos, duas de um máximo de cinco manobras corretas, executadas de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (Sociedade Torácica Americana)<sup>18</sup>. O rácio FEV<sub>1</sub>/FVC foi considerado

um *endpoint* secundário. A DPOC não foi considerada um *endpoint* devido ao número insuficiente de casos. Todas as medições da função pulmonar foram realizadas pré-broncodilatação.

### Atividade física intensa

A atividade física intensa nos tempos livres foi estimada perguntando aos participantes quantas vezes (frequência) e durante quantas horas por semana (duração) praticavam, habitualmente, exercício físico, a ponto de ficarem ofegantes ou de suarem,<sup>19</sup> utilizando questões previamente validadas.<sup>20, 21</sup> As respostas relativas à frequência eram «todos os dias», «4–6 vezes por semana», «2–3 vezes por semana», «uma vez por semana», «uma vez por mês», «menos de uma vez por mês» e «nunca». Para as análises estatísticas, agrupámos entre si as duas primeiras categorias, as duas categorias seguintes e as três últimas categorias. As respostas relativas à duração eram «7 horas ou mais», «cerca de 4–6 horas», «cerca de 2–3 horas», «cerca de 1 hora», «cerca de meia hora» e «nenhuma». Para as análises estatísticas, agrupámos entre si as duas primeiras categorias, as duas categorias seguintes e as duas últimas categorias. Em cada ponto temporal, os indivíduos eram categorizados como sendo ativos se praticassem exercício com uma frequência de duas ou mais vezes por semana («2–3 vezes por semana» ou mais) e com uma duração de cerca de 1 hora por semana ou mais, e como não ativos em todas as outras situações (conforme feito previamente no ECRHS<sup>22</sup> e por outros<sup>23</sup>). A alteração do estado de atividade foi categorizada em quatro grupos: «inativo em ambos os exames», «tornou-se inativo», «tornou-se ativo» e «ativo em ambos os exames».

### Outras características relevantes

Utilizando questionários, foram recolhidos dados sobre fatores sociodemográficos e clínicos, bem como dados relativos a outros fatores de risco para a função pulmonar. Estes incluíam sexo, idade, estado de tabagismo (nunca fumou, ex-fumador com < 15 maços-ano, ex-fumador com ≥ 15 maços-ano, fumador ativo com < 15 maços-ano, fumador ativo com ≥ 15 maços-anos ou mais), exposição passiva ao fumo de tabaco (sim, não), nível de escolaridade concluído para a idade (< 17 anos, 17–20 anos, > 20 anos), ocupação (direção/profissional/não manual, técnica/profissional/não manual, outra não manual, manual qualificada, manual semiquificada/manual não qualificada, outra/desconhecida, classificada de acordo com o código da Classificação Internacional Tipo de Profissões de 1988<sup>24</sup>), asma (sim, não) e relato de uma comorbilidade associada a inflamação com potencial influência sobre a atividade física (sim: artrite/hipertensão/doença cardíaca/diabetes/doença oncológica/AVC, não: nenhuma destas). A altura e o peso foram medidos.

### Análise estatística

As associações entre a atividade física e as medições da função pulmonar foram estimadas utilizando modelos de regressão linear de efeitos mistos multivariáveis, com ordenadas aleatórias para indivíduos agrupados nos centros (pacote lme4<sup>25</sup> no programa de análise estatística R, V.3.3.0<sup>26</sup>). A significância estatística foi definida para  $P < 0,05$ .

Foram realizadas duas abordagens de modelação. Em primeiro lugar, para avaliar o impacto prospetivo da atividade física sobre a função pulmonar, ao longo de um período de 10 anos, foram examinadas as associações entre frequência, duração e estado da atividade física, avaliados aquando do primeiro exame, e a função pulmonar, avaliada em ambos

os exames. Foi incluído um termo de interação entre o parâmetro de atividade física e o tempo decorrido entre exames para capturar o efeito do parâmetro de atividade física sobre a taxa de declínio da função pulmonar. As seguintes variáveis foram introduzidas como covariáveis: sexo, idade, idade ao quadrado (para representar a relação não linear entre função pulmonar e idade<sup>27</sup>), nível de escolaridade, ocupação (ambas introduzidas como o valor avaliado quando do primeiro exame), altura, peso, estado de tabagismo e exposição passiva ao fumo de tabaco (todas introduzidas como os valores avaliados nos dois exames diferentes). Os valores numéricos foram centrados (sobre os dados de ambos os exames) antes da modelação.

Em segundo lugar, para avaliar o impacto de alterações da atividade física sobre a função pulmonar, foram modeladas as associações entre as alterações do estado de atividade entre os dois exames e a função pulmonar quando do segundo exame. Foram incluídos os mesmos confundidores, mas todos foram introduzidos como o valor associado quando do primeiro exame para controlar a variação no início do estudo. As variáveis numéricas foram centradas sobre os dados quando do primeiro exame. Para representar potenciais efeitos de «regressão para a média»,<sup>28</sup> os modelos foram adicionalmente ajustados para função pulmonar quando do primeiro exame.

Para avaliar modificações de efeito, os modelos primários para o FEV<sub>1</sub> e a FVC foram estratificados por sexo, idade mediana da amostra do estudo, estado de tabagismo (nunca fumou, ex-fumador, fuma atualmente), índice de massa cor-

poral (IMC: < 25 kg/m<sup>2</sup>; 25–30 kg/m<sup>2</sup>; >30 kg/m<sup>2</sup>), asma e relato de uma comorbilidade (estes últimos dados estavam apenas disponíveis para 19 dos 25 centros), conforme avaliados aquando do primeiro exame. Os modelos estratificados por estado de tabagismo foram ajustados para maços-ano fumados ao longo da vida (não aplicável aos indivíduos que nunca fumaram).

Realizámos várias análises de sensibilidade. Os asmáticos, os indivíduos com sintomas respiratórios ativos (pieira e assobio no tórax, despertares com sensação de aperto no peito, falta de ar ou devido a ataque de tosse, todos nos 12 meses anteriores), os indivíduos com DPOC (rácio FEV<sub>1</sub>/FVC abaixo do limite inferior do normal previsto, utilizando as equações da Global Lung Initiative<sup>29</sup>), os indivíduos que evitavam atividade física intensa devido a pieira ou asma e os indivíduos que tinham utilizado medicação inalada para facilitar a respiração nos últimos 12 meses, todos avaliados aquando do primeiro exame, foram excluídos em análises separadas. Também examinámos o impacto da exclusão de tais indivíduos do grupo sintomático do ECRHS e dos indivíduos com alterações da função pulmonar superiores a 100 ml/ano. Numa análise de sensibilidade posterior, foi incluído no modelo o IMC em vez do peso. Também removemos a função pulmonar quando do primeiro exame, como uma variável de ajuste, na segunda abordagem de modelação, conforme fora sugerido.<sup>30</sup> Por último, ajustámos todos os modelos para a função pulmonar no início do estudo ECRHS (medida 10 anos antes da recolha dos dados relativos à atividade

**Quadro 1** Características da população do estudo

| Características                                            | Primeiro exame |           | Segundo exame |           |
|------------------------------------------------------------|----------------|-----------|---------------|-----------|
|                                                            | n/N ou média   | % ou (DP) | n/N ou média  | % ou (DP) |
| Sexo masculino                                             | 1908/3912      | 48,8      | -             | -         |
| Grupo de estudo sintomático da coorte do ECRHS             | 550/3912       | 14,1      | -             | -         |
| Nível de escolaridade concluído para a idade               |                |           |               |           |
| < 17 anos                                                  | 689/3893       | 17,7      | -             | -         |
| 17–20 anos                                                 | 1367/3893      | 35,1      | -             | -         |
| > 20 anos                                                  | 1837/3893      | 47,2      | -             | -         |
| Idade em anos (média (DP))                                 | 43,2           | (7,1)     | 54,3          | (7,1)     |
| Altura em cm (média (DP))                                  | 170,4          | (9,6)     | 169,8         | (9,6)     |
| Peso em kg (média (DP))                                    | 74,4           | (15,2)    | 78,3          | (16,1)    |
| IMC                                                        |                |           |               |           |
| Contínuo, em kg/m <sup>2</sup> (média (DP))                | 25,5           | (4,3)     | 27,1          | (4,8)     |
| < 25 kg/m <sup>2</sup>                                     | 1980/3894      | 50,8      | 1414/3891     | 36,3      |
| 25–30 kg/m <sup>2</sup>                                    | 1399/3894      | 35,9      | 1575/3891     | 40,5      |
| > 30 kg/m <sup>2</sup>                                     | 515/3894       | 13,2      | 902/3891      | 23,2      |
| Tabagismo                                                  |                |           |               |           |
| Nunca fumou                                                | 1793/3912      | 45,8      | 1718/3616     | 47,5      |
| Ex-fumador com < 15 maços-ano                              | 747/3912       | 19,1      | 716/3616      | 19,8      |
| Ex-fumador com ≥ 15 maços-ano                              | 392/3912       | 10,0      | 586/3616      | 16,2      |
| Fuma atualmente com < 15 maços-ano                         | 395/3912       | 10,1      | 140/3616      | 3,9       |
| Fuma atualmente com ≥ 15 maços-ano                         | 585/3912       | 15,0      | 456/3616      | 12,6      |
| Exposição passiva ao fumo de tabaco em casa ou no trabalho | 1423/3893      | 36,6      | 727/3891      | 18,7      |
| Ocupação                                                   |                |           |               |           |
| Direção/profissional/não manual                            | 1204/3912      | 30,8      | 1352/3912     | 34,6      |
| Técnica/profissional/não manual                            | 717/3912       | 18,3      | 736/3912      | 18,8      |
| Outra não manual                                           | 989/3912       | 25,3      | 856/3912      | 21,9      |
| Manual qualificada                                         | 394/3912       | 10,1      | 313/3912      | 8,0       |
| Manual semiquificada/não qualificada                       | 360/3912       | 9,2       | 355/3912      | 9,1       |
| Outra/desconhecida                                         | 248/3912       | 6,3       | 300/3912      | 7,7       |
| Asma                                                       | 613/3907       | 15,7      | 735/3901      | 18,8      |
| DPOC*                                                      | 213/3781       | 5,6       | 356/3788      | 9,4       |
| Comorbilidade†                                             | 573/2651       | 21,6      | 1487/3863     | 38,5      |

\*Definida por um rácio FEV<sub>1</sub>/FVC abaixo do limite inferior do normal previsto, utilizando equações da Global Lung Initiative.<sup>29</sup>

†Relatada como correspondendo a artrite, hipertensão, doença cardíaca, diabetes, doença oncológica e AVC. Apenas disponível para 19 dos 25 centros participantes aquando do primeiro exame. Todos os centros recolheram estas informações aquando do segundo exame.

IMC, índice de massa corporal; ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia; n, número de casos; N, tamanho total da amostra disponível.

**Quadro 2** Distribuição de valores da função pulmonar medidos por características avaliadas quando do primeiro exame

|                     | FEV <sub>1</sub>                |     |  | FVC                            |     |  | Diferença entre exames* (ml/ano) |      |  | Segundo exame (2010–2014) (ml) |      |  | Primeiro exame (1999–2003) (ml) |      |  | Diferença entre exames* (ml/ano) |      |  |
|---------------------|---------------------------------|-----|--|--------------------------------|-----|--|----------------------------------|------|--|--------------------------------|------|--|---------------------------------|------|--|----------------------------------|------|--|
|                     | Primeiro exame (1999–2003) (ml) |     |  | Segundo exame (2010–2014) (ml) |     |  | Diferença entre exames* (ml/ano) |      |  | Segundo exame (2010–2014) (ml) |      |  | Primeiro exame (1999–2003) (ml) |      |  | Diferença entre exames* (ml/ano) |      |  |
|                     | Média                           | DP  |  | Média                          | DP  |  | Média                            | DP   |  | Média                          | DP   |  | Média                           | DP   |  | Média                            | DP   |  |
| População total     | 3510                            | 797 |  | 3028                           | 756 |  | -43,0                            | 26,4 |  | 4377                           | 984  |  | 3992                            | 953  |  | -34,3                            | 34,1 |  |
| Sexo                |                                 |     |  |                                |     |  |                                  |      |  |                                |      |  |                                 |      |  |                                  |      |  |
| Masculino           | 4047                            | 694 |  | 3519                           | 679 |  | -47,5                            | 29,9 |  | 5088                           | 804  |  | 4660                            | 807  |  | -38,9                            | 38,2 |  |
| Feminino            | 3000                            | 496 |  | 2566                           | 486 |  | -38,8                            | 21,9 |  | 3703                           | 582  |  | 3366                            | 583  |  | -30,1                            | 29,2 |  |
| Estado de tabagismo |                                 |     |  |                                |     |  |                                  |      |  |                                |      |  |                                 |      |  |                                  |      |  |
| Nunca fumou         | 3513                            | 814 |  | 3058                           | 772 |  | -40,4                            | 25,5 |  | 4347                           | 1011 |  | 3984                            | 980  |  | -32,3                            | 33,5 |  |
| Ex-fumador          | 3533                            | 803 |  | 3047                           | 753 |  | -43,6                            | 26,4 |  | 4432                           | 980  |  | 4035                            | 956  |  | -36,3                            | 34,7 |  |
| Fuma atualmente     | 3480                            | 772 |  | 2951                           | 724 |  | -46,9                            | 27,9 |  | 4364                           | 952  |  | 3954                            | 900  |  | -36,8                            | 35,6 |  |
| Doenças             |                                 |     |  |                                |     |  |                                  |      |  |                                |      |  |                                 |      |  |                                  |      |  |
| Nenhuma             | 3616                            | 781 |  | 3148                           | 748 |  | -41,5                            | 24,7 |  | 4435                           | 978  |  | 4089                            | 955  |  | -30,7                            | 33,4 |  |
| Asma                | 3207                            | 799 |  | 2761                           | 772 |  | -39,0                            | 28,9 |  | 4189                           | 1000 |  | 3803                            | 976  |  | -34,4                            | 35,9 |  |
| DPOC†               | 2853                            | 768 |  | 2478                           | 784 |  | -33,4                            | 33,5 |  | 4371                           | 1093 |  | 3883                            | 1098 |  | -42,9                            | 43,2 |  |
| Comorbidade‡        | 3315                            | 783 |  | 2824                           | 754 |  | -43,1                            | 26,3 |  | 4170                           | 951  |  | 3750                            | 947  |  | -38,0                            | 32,9 |  |

\*Função pulmonar quando do segundo exame (2010–2014) menos função pulmonar no primeiro exame (1999–2003), dividida pelo tempo decorrido entre os exames. As médias dos parâmetros da função pulmonar foram significativamente diferentes nos dois exames para todos os parâmetros da função pulmonar (teste T de Student para dados emparelhados, todos os valores  $P < 0,001$ ).

† Definida por um rácio FEV<sub>1</sub>/FVC abaixo do limite inferior do normal previsto, utilizando equações da Global Lung Initiative.<sup>29</sup>

‡ Relacionada como correspondendo a artrite, hipertensão, doença cardíaca, diabetes, doença oncológica e AVC. Apenas disponível para 19 dos 25 centros participantes.

física), para avaliar mais completamente a potencial causalidade inversa.

## RESULTADOS

### Características do estudo

Comparativamente com os indivíduos com informações disponíveis quando do primeiro exame ( $n = 7518$ ), os indivíduos incluídos nesta análise eram ligeiramente mais velhos e menos propensos a fumar, a sofrer exposição passiva ao fumo de tabaco e a relatar asma. No entanto, tinham uma maior probabilidade de apresentar valores de FEV<sub>1</sub> mais elevados quando do primeiro exame, ter níveis de escolaridade mais elevados e ocupar cargos de chefia. As estatísticas descritivas da população do estudo são apresentadas nos quadros 1 e 2. Os valores de FEV<sub>1</sub> quando do segundo exame eram significativamente mais baixos entre fumadores ativos comparativamente com os indivíduos que nunca fumaram, conforme identificados quando do primeiro exame (o FEV<sub>1</sub> médio era de 2951 ml e 3058 ml nos fumadores ativos e nos que nunca fumaram, respetivamente; valor  $P < 0,001$  no teste T de Student). Adicionalmente, os declínios no FEV<sub>1</sub> e na FVC eram significativamente maiores nos fumadores ativos do que nos indivíduos que nunca fumaram (os declínios do FEV<sub>1</sub> eram de  $-46,9$  ml/ano e de  $-40,4$  ml/ano nos fumadores ativos e nos indivíduos que nunca fumaram, respetivamente; valor  $P < 0,001$  no teste T de Student; e os declínios na FVC eram  $-36,8$  ml/ano e  $-32,3$  ml/ano nos fumadores ativos e nos indivíduos que nunca fumaram, respetivamente; valor  $P = 0,004$  no teste T de Student). Os homens (27,9%) e os indivíduos não asmáticos (25,6%) revelavam uma maior probabilidade de ser fumadores ativos do que as mulheres (22,4%) e os indivíduos asmáticos (22,2%). A frequência e a duração da atividade física intensa, bem como a percentagem de indivíduos considerados ativos, aumentaram ao longo do período de seguimento de 10 anos (quadro 3).

### Associações entre níveis de atividade física intensa e medições da função pulmonar

Os indivíduos ativos quando do primeiro exame apresentaram, em média, valores mais elevados de FEV<sub>1</sub> e FVC em ambos os exames do que seus homólogos não ativos (quadro 4 para os resultados dos parâmetros de atividade física e quadros suplementares S2 e S3 disponíveis *online* para os resultados relativos a todas as outras covariáveis). Não se detetou nenhuma associação independente entre a atividade física e a taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> ou da FVC (quadro 4). A FVC média revelou estar positivamente associada com a frequência e a duração da atividade física (quadro 4), enquanto o rácio FEV<sub>1</sub>/FVC médio aparentou estar negativamente associado com ambos estes fatores (quadro suplementar S4 disponível *online*).

A estratificação por estado de tabagismo revelou que as associações com o FEV<sub>1</sub> e a FVC apenas eram aparentes entre fumadores ativos (figura 1; as estimativas de efeito e os tamanhos de amostras do modelo para o FEV<sub>1</sub> e para a FVC são apresentados nos quadros suplementares S5 e S6, respetivamente, disponíveis *online*). As associações estratificadas por asma (figura suplementar S2 disponível *online*), comorbidades (figura suplementar S3 disponível *online*) e idade (figura suplementar S4 disponível *online*) foram motivadas pelos fumadores ativos em cada um dos grupos respetivos. A remoção de participantes com sintomas respiratórios à data (48,3%) conduziu à atenuação das associações.

As associações pareceram mais fortes para os homens do que para as mulheres (quadro suplementar S7 disponível *online*), enquanto as estratificadas por IMC não revela-

**Quadro 3** Distribuição de variáveis de atividade física intensa\*

|                                                                             | Primeiro exame<br>(1999–2003) (ml) |      | Segundo exame<br>(2010–2014) |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|------------------------------|------|
|                                                                             | n/N                                | %    | n/N                          | %    |
| <b>Frequência</b>                                                           |                                    |      |                              |      |
| ≤ 1 vez por mês                                                             | 1559/3910                          | 39,9 | 1499/3896                    | 38,5 |
| 1–3 vezes por semana                                                        | 1833/3910                          | 46,9 | 1736/3896                    | 44,6 |
| ≥ 4 vezes por semana                                                        | 518/3910                           | 13,2 | 661/3896                     | 17,0 |
| <b>Duração</b>                                                              |                                    |      |                              |      |
| ≤ 30 min                                                                    | 1595/3880                          | 41,1 | 1559/3845                    | 40,5 |
| 1–3 horas                                                                   | 1675/3880                          | 43,2 | 1514/3845                    | 39,4 |
| ≥ 4 horas                                                                   | 610/3880                           | 15,7 | 772/3845                     | 20,1 |
| <b>Ativo</b>                                                                |                                    |      |                              |      |
| ≥ 2 vezes por semana e ≥ 1 hora                                             | 1450/3878                          | 37,4 | 1635/3843                    | 42,5 |
| <b>Alterações entre o primeiro (1999–2003) e segundo (2010–2014) exames</b> |                                    |      |                              |      |
| Inativo em ambos os exames                                                  |                                    |      | 1637/3816                    | 42,9 |
| Ativo no primeiro exame, mas inativo no segundo exame                       |                                    |      | 551/3816                     | 14,4 |
| Inativo no primeiro exame, mas ativo no segundo exame                       |                                    |      | 752/3816                     | 19,7 |
| Ativo em ambos os exames                                                    |                                    |      | 876/3816                     | 23,0 |

\*Verificou-se uma alteração significativa nas distribuições de todos os parâmetros de atividade física (frequência, duração e estado ativo) entre os dois exames (teste de McNemar-Bowker, todos os valores  $P < 0,001$ ).

n, número de casos; N, tamanho total da amostra disponível.

ram um padrão consistente (quadros suplementares S8 e S9, disponíveis [online](#), para o FEV<sub>1</sub> e a FVC, respetivamente). O ajuste dos modelos para IMC em vez de peso, bem como a exclusão dos indivíduos com DPOC, dos que evitavam exercícios intensos devido a pieira ou asma ou dos que tinham tomado medicação inalada para ajudar a respirar nos 12 meses anteriores, não alteraram as conclusões gerais (dados não apresentados). Adicionalmente, a exclusão do grupo de estudo sintomático do ECRHS ou dos indivíduos com declínios no FEV<sub>1</sub> e na FVC superiores a 100 ml/ano também não afetou os resultados (dados não apresentados). O ajuste dos modelos para a função pulmonar no início do estudo ECRHS (avaliada 10 anos antes da recolha dos dados relativos à atividade física) não atenuou as estimativas de efeito, embora tal possa ser o resultado de um ajuste excessivo dos modelos (quadro suplementar S10 disponível [online](#)).

### Alteração na atividade física intensa e função pulmonar aquando do segundo exame

No que respeita aos indivíduos que não eram ativos em ambos os exames, os indivíduos que se tornaram ou continuaram ativos durante o período de seguimento revelaram valores de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados aquando do segundo exame (figura 2). Os resultados foram semelhantes com e sem ajuste para função pulmonar aquando do primeiro exame, assim como com ajuste para função pulmonar no início do estudo ECRHS (quadro suplementar S10 disponível [online](#)). Nenhuma das análises de sensibilidade realizadas afetou grandemente estas associações.

## DISCUSSÃO

Com base neste trabalho, podemos tirar quatro conclusões: (1) A atividade física intensa nos tempos livres parece estar associada a valores de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados. (2) Estas associações apenas foram aparentes entre fumadores ativos. (3) Não se observou nenhuma indicação de que a atividade física intensa tenha atenuado a taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> e da FVC neste grupo etário. (4) O aumento da atividade física, de não ativo para ativo, durante o seguimento revelou estar associado a valores de FEV<sub>1</sub> e FVC mais elevados.

### Interpretação

Existem três mecanismos potenciais para explicar uma associação entre a atividade física e a função pulmonar.

Primeiro, é cada vez mais aceite que a atividade física regular tem efeitos anti-inflamatórios sistémicos a longo prazo, que podem ser mediados através da indução de um ambiente anti-inflamatório no organismo.<sup>31</sup> Os nossos resultados estão em consonância com esta explicação, pois as associações apenas foram aparentes entre fumadores ativos (um subgrupo da população com um elevado ónus inflamatório), uma observação que foi relatada por alguns<sup>10</sup> dos estudos epidemiológicos anteriores, mas não por todos<sup>8</sup>. As associações simultaneamente estratificadas por estado patológico (asma, comorbilidade) e estado de tabagismo, bem como por grupo etário e estado de tabagismo, revelaram que as associações eram largamente observadas entre os fumadores ativos em todos os grupos. Também foi aparente uma percentagem mais elevada de fumadores ativos entre os homens, o que pode explicar o motivo de as associações parecerem ligeiramente mais fortes neste grupo do que para as mulheres. São necessários mais estudos que associem a atividade física à melhoria da função pulmonar, utilizando marcadores biológicos de inflamação sistémica, para explorar mais detalhadamente a anti-inflamação como um potencial mecanismo.

Curiosamente, não observámos associações consistentes entre atividade física e função pulmonar entre asmáticos, outro grupo com elevado grau de inflamação. Este resultado está em contraste com um estudo recente no qual pareceu existir menor declínio do FEV<sub>1</sub>, do rácio FEV<sub>1</sub>/FVC e do fluxo expiratório de pico entre asmáticos fisicamente ativos comparativamente com asmáticos não ativos.<sup>12</sup> O facto de os asmáticos e outras populações de doentes serem difíceis de analisar, pelo facto dessas pessoas limitarem as suas atividades físicas por vários motivos, como sintomas respiratórios induzidos pela atividade física, pode explicar a inconsistência entre os resultados do presente estudo e os de estudos anteriores.

Uma segunda via através da qual a atividade física pode conduzir a uma melhor função pulmonar é através de alterações benéficas na composição corporal e na distribuição de gordura, as quais podem afetar a mecânica pulmonar<sup>32</sup> e estar associadas a um baixo grau de inflamação sistémica.<sup>31</sup> As nossas estimativas de efeito revelaram-se sólidas para ajustes para peso e IMC, indicando possivelmente que outras vias podem ser mais importantes nesta população. Contudo, a nossa capacidade para detetar associações em participantes altamente obesos (> 35 kg/m<sup>2</sup>) foi em certa medida limitada por restrições relacionadas com o tamanho da amostra. Tendo em conta que a atividade física regular protege contra a obesidade<sup>33</sup> e que um IMC elevado reduz os volumes pulmonares medidos,<sup>34</sup> hesitamos em excluir completamente as alterações do peso/IMC como uma potencial via através da qual a atividade física pode afetar a função pulmonar. É mais provável que esta relação seja complexa e dependente da interação de vários fatores, conforme demonstrado em Chinn *et al*,<sup>35</sup> onde os autores relataram que os efeitos benéficos da cessação tabágica sobre a função pulmonar eram atenuados pelo subsequente aumento de peso.<sup>35</sup>

Uma última via pode residir na possibilidade de a atividade física melhorar a resistência e força dos músculos respiratórios,<sup>36, 37</sup> o que pode corresponder a um efeito a curto/médio prazo que requer esforço físico constante para ser mantido. Esta hipótese continua por testar adequadamente, pois não nos foi possível fazê-lo devido aos dados que tínhamos disponíveis. Apesar de tudo, a existência de um efeito mecanístico a curto/médio prazo é consistente com a nossa investigação da forma como *alterações* na atividade física afe-

**Quadro 4** Associações entre variáveis de atividade física intensa aquando do primeiro exame e função e declínio pulmonar\*

|                                                     |      | FEV <sub>1</sub> (ml) |                    | FVC (ml) |                 |                     |
|-----------------------------------------------------|------|-----------------------|--------------------|----------|-----------------|---------------------|
| Níveis de atividade física intensa                  | N    | Diferença média       | IC de 95%          | N        | Diferença média | IC de 95%           |
| Associação com função pulmonar†                     |      |                       |                    |          |                 |                     |
| Frequência                                          |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≤ 1 vez por mês                                     | 3887 | Referência            |                    | 3872     | Referência      |                     |
| 1–3 vezes por semana                                |      | 13,2                  | –20,3 a 46,6       |          | 16,9            | –21,2 a 55,1        |
| ≥ 4 vezes por semana                                |      | 12,3                  | –35,9 a 60,4       |          | <b>59,3</b>     | <b>4,4 a 114,3</b>  |
| Duração (por semana)                                |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≤ 30 min                                            | 3857 | Referência            |                    | 3842     | Referência      |                     |
| 1–3 horas                                           |      | 20,8                  | –13,2 a 54,8       |          | 13,5            | –25,3 a 52,3        |
| ≥ 4 horas                                           |      | 39,3                  | –5,9 a 84,6        |          | <b>73,9</b>     | <b>22,4 a 125,4</b> |
| Ativo                                               |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≥ 2 vezes e ≥ 1 hora por semana                     | 3855 | <b>43,6</b>           | <b>12,0 a 75,1</b> | 3840     | <b>53,9</b>     | <b>17,8 a 89,9</b>  |
| Associação com taxa de declínio da função pulmonar‡ |      |                       |                    |          |                 |                     |
| Frequência                                          |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≤ 1 vez por mês                                     | 3887 | Referência            |                    | 3872     | Referência      |                     |
| 1–3 vezes por semana                                |      | 1,6                   | –0,3 a 3,4         |          | Referência      |                     |
| ≥ 4 vezes por semana                                |      | -0,3                  | –2,9 a 2,4         |          | 0,1             | –2,2 a 2,5          |
| Duração (por semana)                                |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≤ 30 min                                            | 3857 | Referência            |                    | 3842     | Referência      |                     |
| 1–3 horas                                           |      | <b>2,3</b>            | <b>0,4 a 4,1</b>   |          | 1,7             | –0,7 a 4,1          |
| ≥ 4 horas                                           |      | 1,4                   | –1,1 a 3,9         |          | 1,9             | –1,4 a 5,1          |
| Ativo                                               |      |                       |                    |          |                 |                     |
| ≥ 2 vezes e ≥ 1 hora por semana                     | 3855 | 1,4                   | –0,3 a 3,2         | 3840     | -0,3            | –2,6 a 2,0          |

Os valores a negrito indicam um valor  $P < 0,05$ .

\*Ajustados para sexo, idade, idade ao quadrado, altura, peso, estado de tabagismo, exposição passiva ao fumo de tabaco, nível de escolaridade e ocupação. Foi incluído um termo de interação entre o parâmetro de atividade física e o tempo decorrido entre exames para capturar o efeito da atividade física sobre o declínio da função pulmonar.

†Uma estimativa positiva sugere que os indivíduos mais ativos, aquando do primeiro exame, apresentavam uma função pulmonar média mais elevada em ambos os exames do que os indivíduos menos ativos.

‡Uma estimativa positiva sugere que os indivíduos mais ativos, aquando do primeiro exame, apresentavam um menor declínio da função pulmonar entre os dois exames do que os indivíduos menos ativos.

N, número de participantes incluídos no modelo.

tavam a função pulmonar, pois apenas os participantes que eram ativos aquando do último exame (tendo-se tornado ou permanecendo ativos) revelaram uma função pulmonar significativamente mais elevada do que os indivíduos consistentemente inativos.

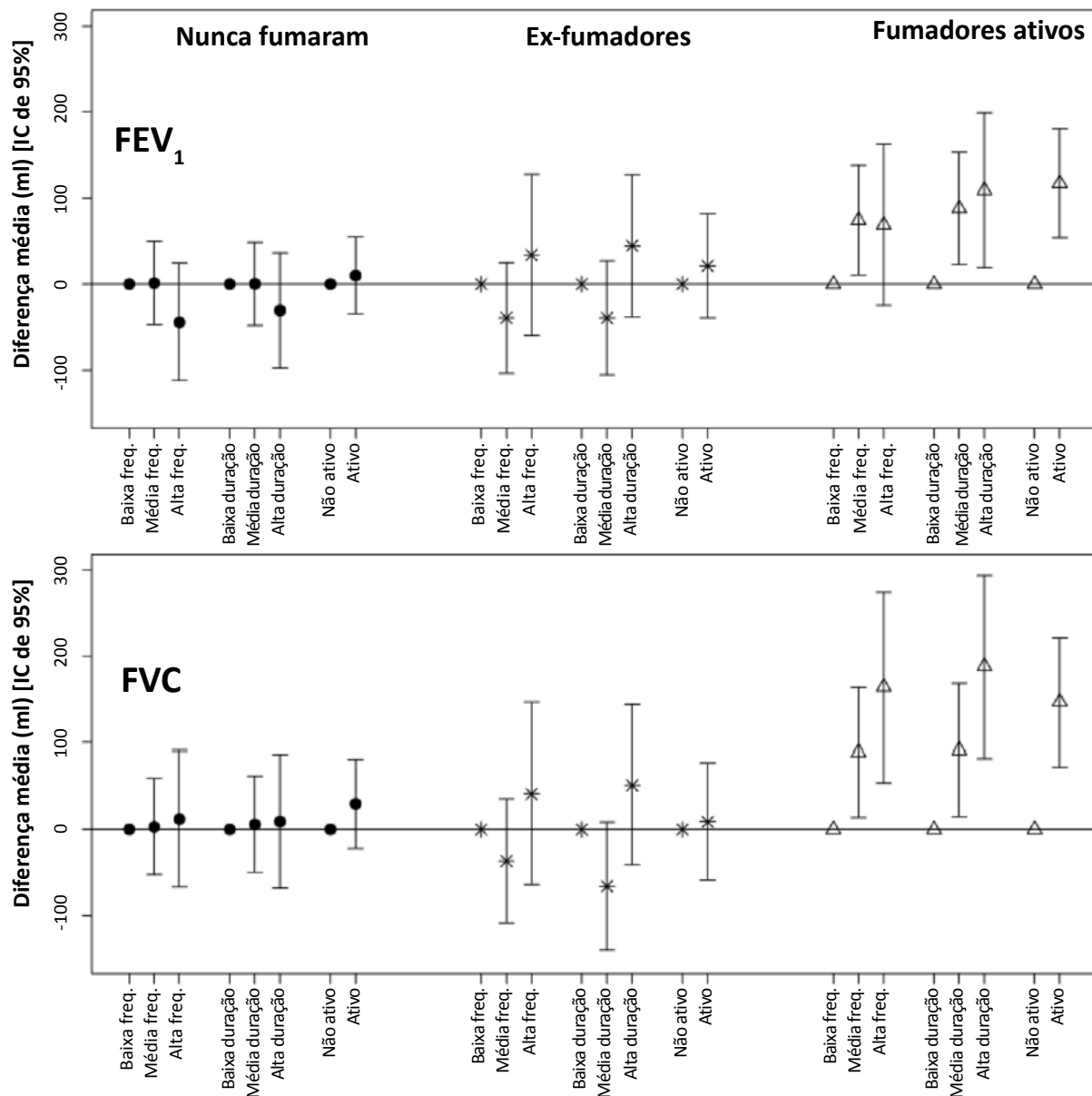
Também verificámos que o aumento da atividade física aparentava estar associado a um menor rácio FEV<sub>1</sub>/FVC médio em ambos os exames. Este resultado deve ser interpretado com substancial precaução, dado ser provável ser motivado pela grande dimensão aparente da associação entre atividade física e a FVC comparativamente com o FEV<sub>1</sub>, o que pode fazer baixar o rácio FEV<sub>1</sub>/FVC entre indivíduos ativos.

Por último, na nossa análise, não descobrimos quaisquer associações entre os indicadores de atividade física e a taxa de declínio da função pulmonar ao longo do período de estudo de 10 anos. Dois estudos que relataram previamente uma associação entre a atividade física e a quantidade ou taxa de declínio do FEV<sub>1</sub> tiveram períodos de seguimento relativamente curtos (3,7 anos<sup>7</sup> e 5 anos<sup>9</sup>), enquanto outros estudos com períodos de seguimento mais longos encontraram associações com o declínio da função pulmonar apenas em subgrupos (fumadores ativos,<sup>10</sup> homens finlandeses mais velhos<sup>8</sup> e asmáticos<sup>11</sup>). É possível que diferenças na avaliação da atividade física e as populações estudadas tenham conduzido às inconsistências nos resultados. Por exemplo, no estudo que relatou associações entre atividade física e declínio da função pulmonar ao fim de 10 anos em fumadores ativos,<sup>10</sup> a avaliação da atividade física incluiu medidas de atividade física ligeira a intensa durante os tempos livres, enquanto na presente análise apenas estavam disponíveis dados sobre atividade física intensa nos tempos livres. É possível que a atividade física moderada seja mais relevante para a obtenção de reduções a longo prazo no declínio da função pulmonar.

Adicionalmente, nenhum estudo realizado até à data avaliou o impacto do tempo sedentário sobre o declínio da função pulmonar, embora o comportamento sedentário possa conduzir muitas vezes a um baixo nível de resposta pró-inflamatória crónica.<sup>38</sup> São necessários estudos futuros com mais seguimentos (e intervalos de tempo mais pequenos) e que incluam medidas objetivas de vários tipos e intensidades de atividade física para melhor compreender estes achados. Por último, a variabilidade aleatória na medição da função pulmonar (e, consequentemente, das alterações da mesma ao longo do tempo) pode ter atenuado a nossa capacidade para detetar associações entre a atividade física e o declínio da função pulmonar.

### Mais-valias e limitações

Os nossos resultados podem estar sujeitos a enviesamento na seleção, pois os participantes eram mais propensos a apresentar um elevado estatuto socioeconómico (nível de escolaridade, ocupação) e FEV<sub>1</sub> mais elevado aquando do primeiro exame do que os indivíduos que não participaram no segundo exame. Embora nos tenha sido possível ter em consideração a maioria dos confundidores conhecidos, a confusão residual pode constituir motivo de preocupação, dado não termos tido em consideração o efeito da alimentação, pois os dados relativos ao consumo energético total na alimentação apenas estavam disponíveis para um subconjunto da população do estudo e apenas aquando do segundo exame. Também não tivemos em consideração a possibilidade de o confundidor dependente do tempo poder afetar os nossos resultados, visto ter sido demonstrado que este tipo de confundidor não afetou em grande medida as associações entre atividade física e função pulmonar num estudo semelhante.<sup>11</sup> Avaliámos o impacto do enviesamento de informações ao excluirmos os indivíduos asmáticos, os indivíduos com sintomas respira-



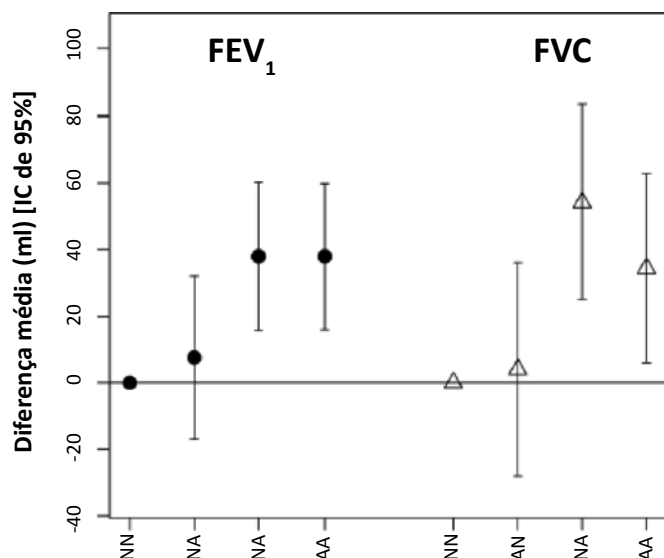
**Figura 1** Associações entre variáveis de atividade física intensa aquando do primeiro exame e função pulmonar, estratificadas por comportamento tabágico. Todos os modelos foram ajustados para sexo, idade, idade ao quadrado, altura, peso, exposição passiva ao fumo de tabaco, nível de escolaridade e maços-ano fumados ao longo da vida.

Círculos preenchidos = nunca fumaram; estrelas = ex-fumadores; triângulos abertos = fumadores ativos. Para a frequência (freq.): baixa:  $\leq 1$  vez por mês; média: 1–3 vezes por semana; alta:  $\geq 4$  vezes por semana. Para a duração (dur.): baixa:  $\leq 30$  min.; média: 1–3 horas; alta:  $\geq 4$  horas. Ativo  $\geq 2$  vezes e  $\geq 1$  hora por semana.

tórios ativos, os indivíduos que relatavam evitar a prática de exercícios intensos devido a pieira/asma e o grupo de estudo sintomático do ECRHS em análises de sensibilidade separadas. No entanto, como as associações consistentes apenas foram observadas com níveis de função pulmonar (e não com o declínio da função pulmonar), os nossos resultados são transversais e, por isso, sujeitos a potencial causalidade inversa.

A utilização de questionários para recolher informações sobre a atividade física constitui uma limitação importante deste estudo. Não era possível recolher informações mais detalhadas utilizando medidas pessoais num estudo com esta dimensão, distribuição geográfica e período de seguimento tão longo. Qualquer imprecisão na autoavaliação da atividade física por questionário, e também na medição de função pulmonar repetida, conduziria provavelmente a erro de classificação não diferencial, o que atenuaria os resultados. Consequentemente, o erro de classificação da exposição à atividade física, bem como a variabilidade aleatória

nas medições da função pulmonar e respetivas diferenças calculadas ao longo do tempo, podem constituir os potenciais motivos para o facto de não detetarmos associações com o declínio da função pulmonar. Adicionalmente, e conforme já mencionado, apenas dispúnhamos de dados para estimar a atividade física intensa durante os tempos livres,<sup>19</sup> sendo possível que diferentes intensidades de atividade física produzam diferentes efeitos sobre a saúde.<sup>39</sup> Todas as análises foram ajustadas para ocupação como um indicador de atividade física relacionada com a ocupação, embora esta medida seja certamente subótima. Também não nos foi possível comparar diretamente as categorias de atividade física utilizadas nesta análise com as atuais recomendações da OMS relativas à atividade física em adultos.<sup>40</sup> Apesar de tudo, convém salientar que as associações eram mais sólidas para a variável «estado ativo», sugerindo, potencialmente, ser necessária uma determinada combinação de frequência e duração mínimas de atividade física para alcançar benefícios ideais para a saúde.



**Figura 2** Associações entre alteração do estado de atividade física intensa entre o primeiro e o segundo exame e função pulmonar aquando do segundo exame. Todos os modelos foram ajustados para sexo, idade, idade ao quadrado, altura, peso, estado de tabagismo, exposição passiva ao fumo de tabaco, nível de escolaridade e ocupação. AA, ativo em ambos os exames; AN, ativo no primeiro exame, mas não no segundo; NA, não ativo aquando do primeiro exame, mas ativo no segundo; NN, não ativo em ambos os exames.

As medições da função pulmonar foram realizadas de acordo com as recomendações publicadas e os procedimentos de controlo de qualidade foram seguidos. Os dispositivos de espirometria foram atualizados entre exames, o que pode ter levado a diferenças temporais inerentes na função pulmonar, que podem diferir por idade e altura.<sup>41</sup> Os nossos resultados permaneceram inalterados após replicação com um conjunto de valores da função pulmonar, corrigidos para alteração no espirómetro, seguindo uma metodologia semelhante à previamente descrita para outra coorte de adultos.<sup>41</sup> Outras mais-valias incluem a grande dimensão da amostra, a natureza baseada na população do ECRHS e a ampla representação geográfica dos participantes.

Em conclusão, neste estudo prospetivo europeu, baseado na população, foi observada uma associação benéfica entre a maior atividade física intensa nos tempos livres e uma melhor função pulmonar. As associações apenas foram aparentes entre fumadores ativos, o que suporta a existência de um mecanismo biológico relacionado com inflamação e destaca a importância da atividade física neste grupo em maior risco (devido ao tabagismo) de pior função pulmonar. Não se observou nenhuma associação entre a atividade física intensa e o declínio da função pulmonar, um resultado que requer investigação mais aprofundada.

#### Afiliações dos autores

- <sup>1</sup>Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), ISGlobal, Barcelona, Spain
- <sup>2</sup>Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
- <sup>3</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
- <sup>4</sup>Department of Public Health and Pediatrics, University of Turin, Turin, Italy
- <sup>5</sup>Division of Respiratory Diseases, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy
- <sup>6</sup>Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy
- <sup>7</sup>Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France
- <sup>8</sup>UMR-S 1136 INSERM, IPLESP, UPMC, Sorbonne Universités, Paris, France
- <sup>9</sup>Department of Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali University Hospital Reykjavík, Reykjavík, Iceland
- <sup>10</sup>Department of Pneumology, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, Spain
- <sup>11</sup>Department of Medical Sciences: Respiratory, Allergy and Sleep Research, Uppsala University, Uppsala, Sweden
- <sup>12</sup>MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK
- <sup>13</sup>Department of Population Health and Occupational Diseases, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK
- <sup>14</sup>Institute of Epidemiology I, Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, Germany

- <sup>15</sup>Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital Munich, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany
- <sup>16</sup>Department of Occupational and Environmental Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden
- <sup>17</sup>Inserm, UMR 1152, Pathophysiology and Epidemiology of Respiratory Diseases, Paris, France
- <sup>18</sup>UMR 1152, University Paris Diderot Paris, Paris, France
- <sup>19</sup>Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy
- <sup>20</sup>Servicio de Neumología del Complejo, Servicio de Salud de Castilla - La Mancha (SESCAM), Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain
- <sup>21</sup>Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla - La Mancha, Albacete, Spain
- <sup>22</sup>Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital Munich (LMU), Munich, Germany
- <sup>23</sup>Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Munich, Germany
- <sup>24</sup>Respiratory Department, Galdakao Hospital, OSI Barrualde-Galdakao, Biscay, Spain
- <sup>25</sup>Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland
- <sup>26</sup>Department of Public Health, University of Basel, Basel, Switzerland
- <sup>27</sup>U1219, Bordeaux University, Bordeaux, France
- <sup>28</sup>Department of Occupational and Environmental Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden
- <sup>29</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway
- <sup>30</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
- <sup>31</sup>Allergy and Lung Health Unit, Centre for Epidemiology and Biostatistics, School of Population and Global Health, The University of Melbourne, Melbourne, Australia
- <sup>32</sup>Department of Nursing, University of Huelva, Huelva, Spain
- <sup>33</sup>Department of Epidemiology and Social Medicine, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

**Contribuições** EF, A-EC e JGA projetaram o estudo. A EF escreveu o rascunho inicial, realizou as análises estatísticas e teve a responsabilidade final pela decisão de submeter para publicação. Todos os autores forneceram contribuições substanciais para a concepção ou desenho do trabalho, ou para a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho, reviram o manuscrito quanto a conteúdo intelectual importante, aprovaram a versão final e concordaram em prestar contas de todos os aspectos do trabalho.

**Financiamento** Este projeto recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia no âmbito do programa Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship (Elaine Fuertes, H2020-MSCA-IF-2015; proposta número 704268). As presentes análises fazem parte do Estudo dos Aging Lungs em Coortes Europeias (ALEC) ([www.alecstudy.org](http://www.alecstudy.org)), que também recebeu financiamento do programa de pesquisa e inovação Horizonte 2020 da União Europeia sob o acordo de concessão nº 633212. Os investigadores locais e financiadores As agências do Inquérito à Saúde Respiratória da Comunidade Europeia (ECRHS II e ECRHS III) são indicadas no dossiê complementar online. Esses financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, na recolha, análise e interpretação dos dados, na redação do relatório e na decisão de submeter o artigo para publicação.

**Conflitos de interesses** PD informa as taxas de consultoria da ALK, da Stallergènes Greer, da Circassia, da Chiesi, da Thermofisher Scientific e da Ménarini, e a AGC reporta subsídios da Chiesi Farmaceutici e da GlaxoSmithKline Itália, durante a realização do estudo. Outros autores declaram não haver interesses conflitantes relacionados a este trabalho.

**Aprovação ética** Cada centro participante obteve aprovação ética de seus comités de ética locais e seguiu as regras de ética e proteção de dados de seu país, que estavam de acordo com a Declaração de Helsinquia.

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

**Nota de autor** ISGlobal é um membro do Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

**Open Access** Este é um artigo Open Access, distribuído ao abrigo da licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), a qual permite que terceiros o 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/by-nc/4.0/>  
© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

#### REFERÊNCIAS

1. Kassebaum N. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603-58.
2. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
3. Norbäck D, Zock JP, Plana E, et al. Lung function decline in relation to mould and dampness in the home: the longitudinal European Community Respiratory Health Survey ECRHS II. *Thorax* 2011;66:396-401.
4. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
5. World Health Organization. Physical activity [Internet]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/>
6. Le IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major noncommunicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219-29.
7. Jakes RW, Day NE, Patel B, et al. Physical inactivity is associated with lower forced expiratory volume in 1 second: European prospective investigation into cancer-norfolk prospective population study. *Am J Epidemiol* 2002;156:139-47.
8. Pelkonen M, Notkola I-L, Lakka T, et al. Delaying decline in pulmonary function with physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:494-9.
9. Cheng YJ, Macera CA, Addy CL, et al. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med* 2003;37:521-8.
10. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:458-63.
11. Garcia-Aymerich J, Lange P, Serra I, et al. Time-dependent confounding in the study of the effects of regular physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: an application of the marginal structural model. *Ann Epidemiol* 2008;18:775-83.
12. Brumpton BM, Langhammer A, Henriksen AH, et al. Physical activity and lung function decline in adults with asthma: The HUNT Study. *Respirology* 2017;22:278-83.
13. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1521-37.
14. Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001;18:598-611.

- 15 Burney PG, Luczynska C, Chinn S, *et al.* The European community respiratory health survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60.
- 16 European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071–9.
- 17 Rothman KJ, Gallacher JE, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42:1012–4.
- 18 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- 19 World Health Organization. Global Strategy on Diet | Physical Activity and Health. What is Moderate-intensity and Vigorous-intensity Physical Activity? [Internet]. [http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical\\_activity\\_intensity/en](http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/en)
- 20 Rovio S, Käreholt I, Helkala EL, *et al.* Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:705–11.
- 21 Washburn RA, Goldfield SR, Smith KW, *et al.* The validity of self-reported exercise-induced sweating as a measure of physical activity. *Am J Epidemiol* 1990;132:107–13.
- 22 Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, *et al.* Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax* 2007;62:403–10.
- 23 Booth ML, Okely AD, Chey T, *et al.* The reliability and validity of the physical activity questions in the WHO health behaviour in schoolchildren (HBSC) survey: a population study. *Br J Sports Med* 2001;35:263–7.
- 24 Office IL I. International Standard Classification of Occupations (ISCO-88). Geneva: International Labour Organisation, 1991.
- 25 Bates D, Maechler M, Bolker B, *et al.* lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and S4. R package version 1.1-6. [www.CRAN.R-project.org/package=lme4](http://www.CRAN.R-project.org/package=lme4).
- 26 RCore Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2012. ISBN 3-900051-07-0. <http://www.R-project.org/>
- 27 Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, *et al.* Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52:820–7.
- 28 Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005;34:215–20.
- 29 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.
- 30 Marcon A, Accordini S, de Marco R. Adjustment for baseline value in the analysis of change in FEV1 over time. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1120.
- 31 Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607–15.
- 32 Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206–11.
- 33 Wadden TA, Webb VL, Moran CH, *et al.* Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012;125:1157–70.
- 34 Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006;130:827–33.
- 35 Chinn S, Jarvis D, Melotti R, *et al.* Smoking cessation, lung function, and weight gain: a follow-up study. *Lancet* 2005;365:1629–35.
- 36 Paul LE, Kronmal RA, Manolio TA, *et al.* Respiratory muscle strength in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:430–8.
- 37 Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* 1989;66:943–8.
- 38 Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454:463–9.
- 39 Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, *et al.* Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J* 2015;46:1281–9.
- 40 World Health Organization. Physical activity and Adults [Internet]. [www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/)
- 41 Bridevaux PO, Dupuis-Lozeron E, Schindler C, *et al.* Spirometer replacement and serial lung function measurements in population studies: results from the SAPALDIA Study. *Am J Epidemiol* 2015;181:752–61.

# Thorax

## Your essential respiratory medicine journal

Official journal of the British Thoracic Society, **Thorax** brings you the latest in peer-reviewed clinical and experimental research across the respiratory medicine discipline.

### Why read?

- **Access high-quality reviews and research** on COPD, asthma, smoking, respiratory infection, lung cancer and much more
- **Choose how to access information** with our multimedia content, including podcasts, blogs and social channels
- **Keep up with your peers** with our Most Read articles and Editors' Choice
- **Save time in the Chest Clinic:** the one-stop shop for clinically-relevant research
- **Read the latest research** in papers published online ahead of print



**BMJ**

Join our online communities:



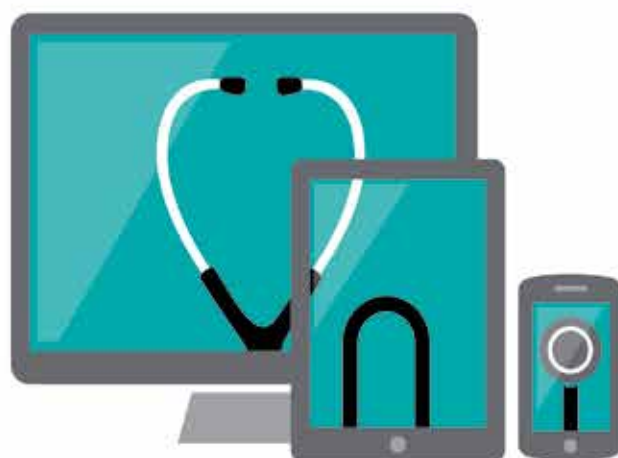
@QThoraxBMJ



/Thorax.BMJ



Learn more today  
**thorax.bmj.com**



## The right clinical information, right where it's needed

*BMJ Best Practice* is a decision-support tool for use at the point of care.

- Thousands of diagnoses and diagnostic tests
- Systematic reviews from *BMJ Clinical Evidence*
- Seamless links to drug information
- Information organised by patient type
- Over 250 patient information leaflets
- Remote access at no extra cost

**Try *BMJ Best Practice* today**  
[bestpractice.bmj.com/trial](https://bestpractice.bmj.com/trial)

# Presença de atopia aumenta o risco de recidiva de asma

Laurel Teoh,<sup>1,2</sup> Ian M Mackay,<sup>3,4</sup> Peter P Van Asperen,<sup>5,6</sup> Jason P Acworth,<sup>7</sup> Mark Hurwitz,<sup>8</sup> John W Upham,<sup>9</sup> Weng Hou Siew,<sup>3</sup> Claire Y T Wang,<sup>3,4</sup> Theo P Sloots,<sup>3,4</sup> Teresa Neeman,<sup>10</sup> Anne B Chang<sup>2,4,11</sup>

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-312982>).

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

## Correspondência para

Dr Laurel Teoh, Department of Paediatrics and Child Health, Centenary Hospital for Women and Children, Canberra, ACT 2606, Australia; laurelteoh@yahoo.com.au

Um componente deste manuscrito foi apresentado na Reunião Científica Anual da Sociedade Torácica da Austrália e Nova Zelândia em 2014.

Recebido a 7 de março de 2017  
Revisto a 16 de agosto de 2017  
Aceite a 11 de setembro de 2017  
Publicado primeiro online a 11 de outubro de 2017

## RESUMO

**Objetivos** Descrever a prevalência pontual de vírus respiratórios/bactérias atípicas utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) e avaliar o impacto de vírus respiratórios/bactérias atípicas e atopia sobre a gravidade e recuperação clínica em crianças com exacerbações de asma hospitalizadas e não hospitalizadas.

**Desenho** Este foi um estudo prospetivo realizado durante 2009–2011.

**Ambiente** O estudo foi realizado nos serviços de urgência de dois hospitais.

**Doentes** Foram recrutadas 244 crianças dos 2 aos 16 anos de idade, que deram entrada nos serviços de urgência com manifestações de asma aguda. Foram colhidos aspirados nasofaríngeos e realizados testes cutâneos por picada.

**Principais resultados** Os resultados foram divididos em (1) resultados a nível da gravidade da asma aguda (avaliação do National Asthma Council Australia (Conselho Nacional Australiano para o Estudo da Asma), hospitalização, Escala de Gravidade Funcional (FSS, do inglês *Functional Severity Scale*), Escala de Asma Aguda, questionários para pais sobre a qualidade de vida na asma (PACQLQ) aquando da apresentação, escalas diárias de asma (ADS, do inglês *Asthma Diary Scores*) aquando da apresentação e duração da hospitalização) e (2) resultados a nível da recuperação (pontuações nos PACQLQ durante 21 dias, ADS durante 14 dias e nova apresentação devido a asma durante 21 dias).

**Resultados** Os testes de PCR para deteção de vírus/bactérias atípicas revelaram-se positivos em 81,7% das crianças (75,1% com rinovírus humano, codeteção em 14,2%). As bactérias *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* foram detetadas raramente. A presença de microrganismos teve pouco impacto sobre a asma aguda ou os resultados a nível de recuperação. As crianças com atopia revelaram uma probabilidade significativamente maior de sofrer recidiva e de necessitarem de cuidados médicos até ao dia 14 (RP de 1,11, IC de 95% de 1,00 a 1,23).

**Conclusões** A presença de vírus está associada a exacerbações de asma, mas não aparenta influenciar a recuperação de crises de asma. Em contraste, a atopia está associada a recidiva de asma. As bactérias *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* raramente constituem fatores desencadeadores (*triggers*) de asma aguda em crianças pequenas.

## CONTEXTO

A asma aguda, uma das causas mais frequentes de emergências na infância, é objeto de muitas publicações baseadas em informações recolhidas em serviços de urgência (SU) hospitalar.<sup>1,2</sup> No entanto, são escassos os dados relativos ao período de recuperação, pois a maioria dos estudos apresenta resultados limitados quanto

## O que já se sabe sobre este tema?

- São detetadas infeções virais em até 80% das crianças com exacerbações de asma.
- Os vírus, em conjunto com alérgenos ou o eczema atópico, têm a probabilidade de aumentar o risco de hospitalização ou de asma grave.

## O que este estudo vem acrescentar?

- Este estudo de 244 crianças incluídas em dois centros australianos determinou que a presença de atopia aumentava o risco de recidiva de asma.
- A presença de deteção viral revelou um impacto mínimo sobre a gravidade ou recuperação de casos de asma aguda.

à duração do internamento, medicamentos, internamento hospitalar e recidiva. A maioria das crianças com exacerbações de asma não é hospitalizada, mas muitas têm morbilidade respiratória de duração superior a 2 semanas.<sup>3,4</sup>

É provável que muitos fatores determinem a gravidade da asma aguda, aquando da sua manifestação, e o período de recuperação, refletindo morbilidade continuada nas crianças. Estes fatores incluem determinantes extrínsecos (por exemplo, acesso a serviços e influências socioeconómicas<sup>5</sup>) e fatores biológicos. Os dados sobre estes últimos são escassos em crianças; os fatores possíveis são a presença de infeções virais<sup>2,6</sup> e de atopia.<sup>7,8</sup>

As infeções virais são detetadas em até 80% das crianças com exacerbações de asma.<sup>6</sup> Embora a presença de bactérias atípicas (*Mycoplasma/Chlamydia*) tenha sido associada a asma instável,<sup>9–11</sup> poucos estudos avaliaram o impacto da deteção de vírus e bactérias atípicas sobre a gravidade da asma aguda ou o desaparecimento de sintomas durante o período de recuperação. Um estudo<sup>2</sup> relatou que os sintomas de infeção viral estavam associados a uma pior resposta a agonistas  $\beta_2$ , enquanto outro<sup>12</sup> relatou que a deteção de vírus por PCR não tinha influenciado a gravidade da asma aguda ou o desaparecimento da asma em escalas de qualidade de vida<sup>13</sup> e diárias (ADS),<sup>14</sup> embora os achados estivessem limitados a crianças não hospitalizadas.

Os vírus, em conjunto com alérgenos ou o eczema atópico, têm a probabilidade de aumen-

**Para citar:** Teoh L, Mackay IM, Van Asperen PP, et al. Arch Dis Child 2018;103:346–351.

tar o risco de hospitalização<sup>7, 15</sup> ou de asma grave.<sup>8</sup> Estudos pediátricos descreveram uma associação entre sensibilização alérgica e/ou exposição a alérgenos inalantes e o risco de hospitalização devido a asma aguda.<sup>16, 17</sup> Contudo, que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo pediátrico examinou a influência da atopia sobre a morbidade da asma (ou seja, a recuperação) após exacerbação aguda.

Avaliámos o impacto de vírus respiratórios/bactérias atípicas e da atopia sobre a gravidade da asma aguda e a recuperação clínica em 244 crianças que deram entrada em SU com asma aguda (crianças hospitalizadas e não hospitalizadas). Elaborámos a hipótese de os sintomas de exacerbações de asma serem mais graves e prolongados em crianças com um vírus respiratório/bactéria atípica ou atopia. O nosso segundo objetivo era descrever a prevalência pontual de vários vírus respiratórios e bactérias atípicas.

## MÉTODOS

### Participantes

Foram recrutadas crianças dos 2 aos 16 anos de idade, que deram entrada com uma exacerbação de asma aguda nos SU de dois hospitais (Royal Children's Hospital (RCH, Brisbane), entre julho de 2009 e dezembro de 2010, e Canberra Hospital (TCH), entre janeiro de 2010 e junho de 2011). Obteve-se o consentimento informado por escrito junto de um progenitor/prestador de cuidados.

A asma foi definida como correspondendo a episódios recorrentes (mais do que dois) de pieira e/ou dispneia com uma resposta clínica (diminuição da frequência respiratória e trabalho respiratório) a agonista  $\beta_2$ , conforme diagnosticado por um médico não relacionado com este estudo. A exacerbação de asma foi definida como correspondendo a uma deterioração aguda do controlo da asma, exigindo tratamento com mais do que uma dose ( $> 600 \mu\text{g}$  por via de inalador e espaçador de dose calibrada/ $> 2,5 \text{ mg}$  por nebulização) de salbutamol no espaço de uma hora. Os critérios de exclusão para o estudo foram a presença de uma doença respiratória subjacente (por exemplo, bronquiectasias), paralisia cerebral/alteração grave do desenvolvimento neurológico, estado imunocomprometido, asma grave (exigindo salbutamol nebulizado/intravenoso contínuo) ou inclusão prévia no estudo. As crianças foram tratadas por pessoal dos SU não envolvido no estudo. O estudo foi aprovado pelas comissões de ética de ambos os hospitais.

### Protocolo do estudo

O historial clínico e os exames foram documentados numa folha de recolha de dados padronizada, incluindo questões específicas sobre a asma (por exemplo, frequência de exacerbação, medicamentos) e sobre sintomas de infeção respiratória aguda (IRA: corrimento nasal, febre, dor de garganta, tosse, irritabilidade, cansaço). Uma IRA foi considerada presente caso a criança apresentasse dois ou mais sintomas aquando da inclusão.<sup>18</sup> A gravidade da asma na linha basal foi determinada utilizando uma Escala de Gravidade Funcional (FSS) australiana para asma pediátrica.<sup>19</sup> A gravidade da asma aguda aquando da apresentação foi categorizada de acordo com a Escala de Asma Aguda<sup>20</sup> e as *Guidelines* para a Asma do National Asthma Council Australia.<sup>21</sup> As crianças foram tratadas pelos médicos de acordo com as recomendações do National Asthma Council Australia, utilizando um protocolo padronizado. Foram colhidos aspirados nasofaríngeos (NPA, do inglês *Nasopharyngeal Aspirate*) para deteção por PCR de vírus, *Chlamydophila* e *Mycoplasma* (dados suplementares disponíveis online), sendo que os médicos responsáveis pelo tratamento das crianças não tiveram conhecimento dos

resultados. Também foram realizados testes cutâneos por picada (TCP) para seis alérgenos ambientais (dados suplementares disponíveis online). As crianças eram consideradas atópicas se desenvolvessem uma pápula de urticária de diâmetro  $\geq 3 \text{ mm}$  a qualquer alérgeno (acima do controlo negativo). O eczema (nos 12 meses anteriores) foi autorrelatado utilizando o questionário do Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância.

Questionários para pais sobre a qualidade de vida na asma (PACQLQ)<sup>13</sup> na linha basal e semanais e ADS14 diárias validadas foram registados para 21 e 14 dias, respetivamente. Foram realizadas chamadas telefónicas de seguimento 24 a 48 horas após a inclusão e nos dias 7, 14 e 21, sendo registados os PACQLQ e acontecimentos adversos, incluindo novas apresentações não agendadas numa instituição de saúde. Os parâmetros de avaliação foram a exacerbação de asma exigindo corticosteroides, deslocação a um hospital e/ou até ao dia 21 (o que tivesse ocorrido primeiro).

Os resultados foram divididos em (1) resultados a nível da gravidade da asma aguda (avaliação do National Asthma Council Australia, hospitalização, FSS, Escala de Asma Aguda, pontuações nos PACQLQ aquando da apresentação, pontuações nas ADS aquando da apresentação e duração da hospitalização) e (2) resultados a nível da recuperação (pontuações nos PACQLQ nos dias 7, 14 e 21, pontuações nas ADS nos dias 5, 7, 10 e 14, e nova apresentação devido a asma nos dias 7, 14 e 21).

### Estatísticas

Os dados foram examinados primeiramente utilizando gráficos de normalidade. Utilizou-se o teste de U de Mann-Whitney para comparações de dois grupos de dados não normais e o teste de  $\chi^2$  (ou teste exato de Fisher, quando apropriado) para variáveis categóricas. Os dados relativos à associação entre

**Quadro 1** Características das crianças incluídas

|                                                                                           | Brisbane<br>(RCH) | Canberra<br>(TCH) | Total       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| Crianças incluídas, n                                                                     | 136               | 108               | 244         |
| Idade (anos), mediana (IIQ)                                                               | 4,2 (3,3)         | 5,5 (4,7)         | 4,5 (3,5)   |
| Sexo, n (F/M)                                                                             | 53:83             | 32:76             | 85:159      |
| Exposição a FAT, n (%)                                                                    | 37 (27,2)         | 37 (34,3)         | 74 (30,3)   |
| Medicadas com corticosteroides inalados, n (%)                                            | 44 (32,4)         | 45 (41,7)         | 89 (36,5)   |
| Medicadas com antagonistas dos recetores dos leucotrienos, n (%)                          | 7 (5,1)           | 9 (8,3)           | 16 (6,6)    |
| Historial de eczema sempre presente, n (%)                                                | 74 (54,4)         | 70 (64,8)         | 144 (59,0)  |
| Historial de presença de eczema nos 12 meses anteriores, n (%)                            | 54 (40,3)         | 52 (48,6)         | 106 (44,0)  |
| Alergia diagnosticada, n (%)                                                              | 44 (32,4)         | 30 (27,8)         | 74 (30,3)   |
| Exposição a animal de estimação, n (%)                                                    | 82 (60,3)         | 71 (65,7)         | 153 (62,7)  |
| Dias de mal-estar antes da apresentação, mediana (IIQ)                                    | 4,0 (2,0)         | 3,0 (2,0)         | 3,0 (1,0)   |
| Presença de infeção respiratória aguda, n (%)*                                            | 127 (94,1)        | 91 (88,3)         | 218 (91,6)  |
| Teste cutâneo por picada positivo, n (%)                                                  | 85 (76,6)         | 75 (76,5)         | 160 (76,6)  |
| % SpO <sub>2</sub> aquando da apresentação, mediana (IIQ)                                 | 95 (4,0)          | 91 (4,0)          | 93 (6,0)    |
| Frequência respiratória aquando da apresentação, mediana (IIQ)                            | 40,0 (18,0)       | 35,5 (16,0)       | 40,0 (16,0) |
| Pontuação na escala de gravidade da asma, média (DP) <sup>20</sup>                        | 5,4 (1,9)         | 5,3 (1,5)         | 5,3 (1,8)   |
| Hospitalizadas, %                                                                         | 61,8              | 91,7              | 75,0        |
| Nova apresentação devido a asma no espaço de 7 dias (RCH: n = 129, TCH: n = 103), n (%)†  | 21 (16,3)         | 4 (3,9)           | 25 (10,8)   |
| Nova apresentação devido a asma no espaço de 14 dias (RCH: n = 126, TCH: n = 100), n (%)† | 18 (14,3)         | 6 (6,0)           | 24 (10,6)   |

A exposição ao fumo ambiental do tabaco (FAT) indica presença de algum fumador no agregado familiar.

\* Infeção respiratória aguda (IRA) considerada presente se estivessem presentes dois ou mais sintomas (corrimento nasal, febre, dor de garganta, tosse, irritabilidade, cansaço) aquando da inclusão.

Em seis crianças, os dados específicos relativos à presença de uma IRA estavam incompletos.

† Denominador diferente para os vários pontos temporais, visto estarem em falta dados durante o seguimento.

RCH, Royal Children's Hospital; TCH, Canberra Hospital.

«estado PCR-positivo» (presença de qualquer vírus/bactéria atípica em NPA) e atopia (positividade no TCP) com resultados ao nível da gravidade da asma aguda e da recuperação foram examinados primeiramente empregando análises univariadas. Em seguida, utilizou-se regressão linear multivariada para examinar a associação entre resultados ao nível da gravidade da asma aguda e da recuperação com o «estado PCR-positivo» e a atopia, considerando, simultaneamente, potenciais contribuidores (idade, sexo, utilização de corticosteroides inalados, presença de fumadores no agregado familiar, número de dias de mal-estar antes da apresentação). Foi considerado significativo um valor de  $p$  bicaudal < 0,05. Para o cálculo estatístico, utilizou-se o SPSS V.23.0.

## RESULTADOS

As características das 244 crianças (idade média de  $5,5 \pm DP$  de 3,1 anos) incluídas são apresentadas no quadro 1. Sessenta e oito das 86 (79,1%) crianças que tinham eczema eram atópicas e 68/158 (43,0%) crianças que eram atópicas tinham eczema. Noventa das 121 (74,4%) crianças que não tinham eczema eram atópicas e 18/49 (36,7%) crianças que não eram atópicas tinham eczema.

### Prevalência pontual de vírus, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*

Foram obtidos NPA de 243 crianças (Brisbane = 135, Canberra = 108). Todas as amostras de NPA de Canberra e 117 (86,7%) amostras de Brisbane foram avaliadas utilizando o painel PCR alargado de vírus/bactérias atípicas (dados suplementares disponíveis *online*). Destes, o teste por PCR para vários vírus/bactérias atípicas revelou-se positivo em 184/225 (81,7%) crianças (Brisbane:  $n = 104/117$  (88,9%); Canberra:  $n = 80/108$  (74,1%)). As crianças PCR-positivas eram significativamente mais novas ( $p = 0,002$ ) do que as crianças PCR-negativas.

O rinovírus humano (RVH) estava presente em 169/225 (75,1%) crianças submetidas ao painel alargado (Brisbane:  $n = 95/117$  (81,2%); Canberra:  $n = 74/108$  (68,5%)). O enterovírus D68 foi detetado em 10%. Outros vírus detetados incluíram o VRS = 7, o metapneumovírus humano (MPVh) = 4, o adenovírus = 7, o bocavírus humano (BoVh) = 14, o poliomavírus WU (WUPyV) = 13 e o poliomavírus KI = 4. *M. pneumoniae* = 3 (2 casos tinham RVH concorrente); todas as 225 amostras se revelaram negativas para *C. pneumoniae*. A codeteção de microrganismos ocorreu em 14,2% das crianças. Vinte e oito crianças revelaram resultados positivos para dois microrganismos e quatro revelaram resultados positivos para três microrganismos. Treze (5,8%) das 225 amostras testadas revelaram-se positivas para o WUPyV;

em 11 destas amostras foi detetado um ou mais vírus adicionais (as codeteções mais frequentes foram de RVH ( $n = 9$ ) e de BoVh ( $n = 4$ )). Não se verificou nenhuma diferença significativa do estado PCR-positivo em crianças com atopia (79,2%) *versus* crianças sem atopia, comparativamente com crianças com eczema (85,7%) *versus* crianças sem eczema ( $p = 0,678$  e  $0,224$ , respetivamente).

### Relação entre a presença de vírus/bactérias atípicas e a gravidade e a recuperação da asma aguda

A análise univariada demonstrou que os resultados de asma aguda não variavam em relação ao «estado PCR-positivo» (quadro 2). Na regressão multivariada (ajustando para idade, sexo, corticosteroides inalados e presença de fumadores) comparando os grupos PCR-positivo e PCR-negativo, o único marcador que se revelou significativamente diferente entre os grupos PCR-positivo e PCR-negativo foi o PACQLQ. O PACQLQ quando da entrada nos SU foi significativamente mais elevado (ou seja, melhor) nas crianças com estado PCR-positivo ( $\beta = 0,40$ , IC de 95% de 0,04 a 0,75,  $p = 0,028$ ). As análises de regressão revelaram que o estado PCR não tinha influência significativa sobre a avaliação segundo os critérios do NAC das manifestações, hospitalização, duração da hospitalização, pontuação na FSS, pontuação na Escala de Asma Aguda ou pontuação nas ADS quando da apresentação ( $p = 0,300$  a  $0,963$ ).

As análises dos resultados ao nível da recuperação em análise univariada (quadro 3) mostram que as pontuações nas ADS foram significativamente melhores nos dias 5 e 10 nas crianças que eram PCR-positivas comparativamente com o grupo PCR-negativo. Contudo, esta diferença desaparecia em pontos temporais posteriores. Não se verificaram quaisquer diferenças significativas entre grupos no que respeita a outros resultados ao nível da recuperação.

A regressão multivariada confirmou que o estado PCR-positivo quando da entrada das crianças nos SU estava associado a pontuações clínicas geralmente melhores durante a recuperação. As pontuações nas ADS no dia 5, mas não em pontos temporais posteriores, foram melhores em crianças com um estado PCR-positivo ( $\beta = -0,71$ , IC de 95% de  $-1,36$  a  $-0,06$ ,  $p = 0,032$ ). De forma semelhante, as pontuações nos PACQLQ nos dias 14 e 21 revelaram-se significativamente mais elevadas (melhores) nas crianças com estado PCR-positivo ( $\beta = 0,29$ , IC de 95% de 0,01 a 0,57,  $p = 0,043$  e  $\beta = 0,35$ , IC de 95% de 0,05 a 0,64,  $p = 0,022$ , respetivamente). Na regressão multivariada, o estado PCR não teve influência significativa sobre outros resultados ao nível da recuperação (nova apresentação devido a asma nos dias 7, 14 e 21) ( $p = 0,164$  a  $0,846$ ).

**Quadro 2** Resultados ao nível da gravidade da asma aguda com base em resultados dos NPA e atopia (análise univariada)

| Dados relativos a asma aguda (quando da apresentação) | NPA                       |                          | Valor p | Atopia                    |                          | Valor p |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                                                       | Casos positivos (n = 184) | Casos negativos (n = 41) |         | Casos positivos (n = 160) | Casos negativos (n = 49) |         |
| NAC (moderado), n (%)                                 | 123 (66,5)                | 23 (56,1)                | 0,283   | 103 (64,4)                | 31 (63,3)                | 0,897   |
| Hospitalização, n (%)                                 | 139 (75,1)                | 32 (78,0)                | 0,841   | 124 (77,5)                | 34 (69,4)                | 0,258   |
| FSS, média (DP)                                       | 8,3 (4,2)                 | 8,6 (5,3)                | 0,629   | 8,2 (4,5)                 | 8,8 (4,2)                | 0,440   |
| Mediana (IIQ)                                         |                           |                          |         |                           |                          |         |
| Escala de Asma Aguda <sup>20</sup>                    | 5,0 (3,0)                 | 5,0 (2,0)                | 0,677   | 5,0 (2,0)                 | 6,0 (3,0)                | 0,255   |
| Pontuação no PACQLQ <sup>13</sup>                     | 4,8 (1,5)                 | 4,5 (2,1)                | 0,182   | 4,8 (1,6)                 | 4,6 (1,6)                | 0,543   |
|                                                       | n=102                     | n=21                     |         | n=94                      | n=20                     |         |
| Escala diária de asma <sup>14</sup> (atopia)*         | 3,5 (2,6)                 | 4,0 (1,8)                | 0,202   | 3,8 (2,5)                 | 3,3 (2,4)                | 0,641   |
|                                                       | n=139                     | n=32                     |         | n=124                     | n=34                     |         |
| Duração da hospitalização (horas)*                    | 41,0 (23,0)               | 43,0 (23,0)              | 0,897   | 43,0 (24,0)               | 38,0 (16,0)              | 0,572   |

NPA indisponível em 18 crianças. Atopia indica testes cutâneos por picada positivos para um ou mais alérgenos.

\*Dados incompletos no que respeita a estes resultados.

FSS, Escala de Gravidade Funcional<sup>19</sup>; NAC, avaliação inicial de acordo com os critérios do National Asthma Council Australia<sup>21</sup>; NPA, aspirado nasofaríngeo; PACQLQ, questionários para pais sobre a qualidade de vida na asma.

**Quadro 3** Resultados ao nível da recuperação da asma com base em resultados dos NPA e atopias (análise univariada)

| Dados relativos à recuperação (no seguimento)                                                  | NPA             |                 |              | Atopia    |           |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------|-----------|--------------|
|                                                                                                | Casos positivos | Casos negativos | Valor p      | Presença  | Ausência  | Valor p      |
| Mediana (IQR)                                                                                  | n=170           | n=39            |              | n=149     | n=45      |              |
| Pontuação no PACQLQ no dia 7 <sup>13</sup> (n = 209 NPA, 194 casos de atopia)                  | 6,0 (1,7)       | 6,0 (1,8)       | 0,866        | 6,0 (1,5) | 5,2 (2,3) | <b>0,044</b> |
|                                                                                                | n=164           | n=38            |              | n=144     | n=42      |              |
| Pontuação no PACQLQ no dia 14 (n = 202 NPA, 186 casos de atopia)                               | 6,7 (0,9)       | 6,7 (1,0)       | 0,243        | 6,8 (0,8) | 6,5 (1,2) | 0,112        |
|                                                                                                | n=164           | n=36            |              | n=140     | n=46      |              |
| Pontuação no PACQLQ no dia 21 (n = 200 NPA, 186 casos de atopia)                               | 6,8 (0,8)       | 6,7 (1,2)       | 0,315        | 6,8 (0,6) | 6,7 (1,1) | 0,063        |
| Escala diária de asma <sup>14</sup> no:                                                        | n=101           | n=19            |              | n=93      | n=19      |              |
| Dia 5 (n = 120 NPA, 112 casos de atopia)                                                       | 1,5 (2,3)       | 2,3 (2,3)       | <b>0,012</b> | 1,5 (2,0) | 1,5 (2,8) | 0,818        |
|                                                                                                | n=98            | n=19            |              | n=89      | n=19      |              |
| Dia 7 (n = 117 NPA, 108 casos de atopia)                                                       | 1,5 (1,8)       | 1,8 (1,3)       | 0,096        | 1,5 (1,8) | 1,3 (2,3) | 0,696        |
|                                                                                                | n=95            | n=19            |              | n=87      | n=19      |              |
| Dia 10 (n = 114 NPA, 106 casos de atopia)                                                      | 0,3 (1,8)       | 1,5 (1,0)       | <b>0,045</b> | 1,0 (1,5) | 0,3 (1,5) | 0,429        |
|                                                                                                | n=89            | n=18            |              | n=81      | n=19      |              |
| Dia 14 (n = 107 NPA, 100 casos de atopia)                                                      | 0,5 (1,5)       | 1,5 (1,5)       | 0,137        | 0,5 (1,5) | 0,3 (1,5) | 0,822        |
|                                                                                                | n=175           | n=40            |              | n=150     | n=47      |              |
| Nova apresentação devido a asma no espaço de 7 dias (n = 215 NPA, 197 casos de atopia), n (%)  | 20 (11,4)       | 3 (7,5)         | 0,581        | 13 (8,7)  | 7 (14,9)  | 0,267        |
|                                                                                                | n=169           | n=40            |              | n=147     | n=46      |              |
| Nova apresentação devido a asma no espaço de 14 dias (n = 209 NPA, 193 casos de atopia), n (%) | 20 (11,8)       | 2 (5,0)         | 0,263        | 17 (11,6) | 1 (2,2)   | 0,078        |
|                                                                                                | n=164           | n=36            |              | n=140     | n=46      |              |
| Nova apresentação devido a asma no espaço de 21 dias (n = 200 NPA, 186 casos de atopia), n (%) | 12 (7,3)        | 2 (5,6)         | 1,000        | 8 (5,7)   | 4 (8,7)   | 0,495        |

Atopia indica testes cutâneos por picada positivos.

NPA, aspirado nasofaríngeo; PACQLQ, questionários para pais sobre a qualidade de vida na asma.

### Efeito da atopia sobre a gravidade e a recuperação da asma aguda

Em análises univariadas (quadro 2) e multivariadas, todos os resultados ao nível da gravidade da asma aguda não revelaram estar significativamente associados a atopia ( $p = 0,368$  a  $0,998$  para regressão multivariada).

Na análise univariada, as crianças com atopia revelaram uma pontuação no PACQLQ significativamente mais elevada (melhor) no dia 7 (quadro 3). Contudo, esta diferença desaparecia nos dias posteriores. Em regressão multivariada, a atopia não revelou estar significativamente associada à pontuação no PACQLQ nos dias 7, 14 ou 21 ( $p = 0,082$  a  $0,414$ ).

Quanto ao período de recuperação, a atopia não revelou estar significativamente associada às pontuações nas ADS em análise univariada (quadro 3). Este continuou a ser o caso em análise multivariada ( $p = 0,222$  a  $0,795$ ). Em regressão multivariada, a atopia não revelou estar significativamente associada a outros resultados ao nível da recuperação (nova apresentação devido a asma nos dias 7 e 21) ( $p = 0,160$  e  $0,659$ , respetivamente), mas demonstrou estar significativamente associada a nova apresentação devido a asma no dia 14. As crianças com atopia revelaram uma probabilidade significativamente maior de recidiva e nova apresentação devido a deterioração da asma até ao dia 14 (RP de 1,11, IC de 95% de 1,00 a 1,23,  $p = 0,042$ ).

### Impacto relativo do estado PCR-positivo, presença de eczema e atopia sobre os resultados ao nível da asma

Restringindo esta análise de multiregressão a resultados principais para cada uma das fases da asma (dados suplementares disponíveis online), não encontramos nenhuma influência significativa sobre a hospitalização. Contudo, as pontuações nos PACQLQ aquando da entrada nos SU e no dia 14 foram significativamente mais elevadas (melhores) nas crianças com estado PCR-positivo ( $\beta = 0,48$ , IC de 95% de 0,10 a 0,85,  $p = 0,013$  e  $\beta = 0,33$ , IC de 95% de 0,05 a 0,62,  $p = 0,022$ , respetivamente). O estado PCR não revelou estar significativamente associado à pontuação no PACQLQ no dia 7. A atopia

não revelou estar significativamente associada à pontuação no PACQLQ aquando da entrada nos SU e no dia 14, mas estava associada à pontuação no PACQLQ no dia 7, com pontuações mais elevadas (melhores) nas crianças com atopia ( $\beta = 0,45$ , IC de 95% de 0,09 a 0,82,  $p = 0,015$ ). O estado PCR, eczema e atopia não revelaram estar significativamente associados à pontuação nas ADS no dia 10.

### DISCUSSÃO

Examinámos os fatores associados com medidas de gravidade da asma aguda e recuperação clínica em 244 crianças com exacerbações de asma, hospitalizadas e não hospitalizadas. Utilizando PCR para deteção de um painel alargado de vírus/bactérias atípicas, foram detetados microrganismos em 81,7% das crianças. No entanto, a positividade na análise PCR teve pouco impacto sobre os resultados em termos de gravidade ou recuperação da asma aguda: as pontuações no PACQLQ foram, na verdade, melhores aquando da apresentação e durante a recuperação (dias 14 e 21) em doentes PCR-positivos comparativamente com os doentes PCR-negativos, embora a diferença fosse pequena. A presença de atopia não influenciou nenhum resultado de asma aguda ou de recuperação. Contudo, as crianças com atopia revelaram uma probabilidade significativamente maior de nova apresentação devido a deterioração da asma até ao dia 14.

### Vírus respiratórios/bactérias atípicas e efeito sobre a gravidade e a recuperação da asma aguda

A nossa taxa de casos PCR-positivos é semelhante à descrita por Johnston *et al*<sup>6</sup> (80%), mas mais elevada do que as de 63 a 64% descritas por outros.<sup>2, 18</sup> A nossa taxa de identificação de microrganismos por PCR é mais elevada do que a verificada no nosso estudo anterior (54%) de crianças não hospitalizadas.<sup>12</sup> Adicionalmente, neste estudo, incluímos mais vírus respiratórios (poliomavírus e bocavírus humano (HBoV)). Tal como outros,<sup>12, 22</sup> verificámos que a probabilidade de presença de vírus era maior em crianças mais novas e que o RVH foi o vírus identificado com maior frequência.<sup>12, 18</sup> Na nossa coorte,

as bactérias *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* não pareceram importantes, ao contrário do verificado num estudo sobre pieira aguda,<sup>23</sup> mas de forma semelhante ao verificado em outros estudos sobre a asma.<sup>24</sup>

Existem apenas alguns estudos sobre o impacto da detecção viral sobre as medidas de gravidade e recuperação da asma aguda. No nosso estudo anterior,<sup>12</sup> que envolveu somente crianças não hospitalizadas, apenas 78 das 201 crianças foram submetidas a um NPA. O presente estudo, de maiores dimensões, confirma que a presença de uma doença respiratória viral teve uma influência modesta sobre a gravidade e a recuperação de uma exacerbação de asma aguda. As crianças que eram PCR-positivas revelaram pontuações no PACQLQ significativamente melhores, mas a diferença entre grupos ( $\beta$  de 0,29 e 0,35) foi inferior à diferença mínima importante de 0,525. Apesar de tudo, isto sugere (um postulado) que outros fatores extrínsecos (por exemplo, poluição atmosférica provocada pelo tráfego rodoviário<sup>26, 27</sup>) podem ter despoletado as exacerbações de asma em crianças com estado PCR-negativo, resultando numa maior duração dos sintomas nas crianças que eram PCR-negativas.

### Associação entre atopia e a gravidade e a recuperação da asma aguda

Considerámos ser importante diferenciar entre eczema e atopia à luz de estudos recentes.<sup>28–30</sup> Embora estudos anteriores tenham demonstrado que 45 a 64% dos doentes com eczema não são atópicos, e que as crianças com eczema não atópico têm um menor risco de desenvolver asma do que as crianças com eczema atópico,<sup>28–31</sup> verificámos que 79,1% das nossas crianças com eczema também eram atópicas.

Num pequeno estudo de caso-controlo (n = 60 doentes internados), Green<sup>7</sup> descreveu que os adultos que estavam hospitalizados tinham uma maior probabilidade de revelar sensibilidade (por teste cutâneo por picada) e serem expostos a alérgenos de ácaros, gatos ou cães do que os doentes com asma estável (37%) e os controlos internados (15%; p < 0,001). Da mesma forma, verificámos que as crianças com atopia tinham uma probabilidade significativamente maior de nova apresentação a um médico devido a recidiva do que as crianças sem atopia (RP de 1,11, IC de 95% de 1,00 a 1,23, p = 0,042). No entanto, enquanto grupo, as crianças com atopia revelaram taxas de hospitalização e pontuações semelhantes na fase de recuperação. Embora a nova apresentação devido a asma aguda possa refletir efeitos parentais, isto é improvável tendo em consideração que as pontuações no PACQLQ foram melhores no grupo atópico (na análise univariada). O estudo de Xepapadaki *et al*<sup>32</sup> sugeriu que uma maior taxa de constipação sintomática e de episódios de asma em crianças atópicas estava associada a uma considerável prolongamento cumulativo de hiperresponsividade das vias aéreas, o que pode ajudar a explicar o papel da atopia enquanto fator de risco para a persistência da asma.

Um dos aspetos inovadores do nosso estudo inclui a atenção dedicada aos resultados a nível da recuperação da asma. Isto é importante dado a morbilidade da asma se estender muito além da fase de exacerbação imediata.<sup>3</sup> Utilizámos resultados centrados no doente e validados (PACQLQ e ADS). Os resultados centrados no doente são, sem dúvida, tão importantes quanto as medidas objetivas,<sup>33</sup> as quais são limitadas nos cuidados clínicos de rotina, especialmente, no caso de crianças pequenas. Também examinámos a influência de vírus, bactérias atípicas e atopia sobre a gravidade da asma aguda e durante o período de recuperação. Estas informações são potencialmente importantes na identificação das crianças que têm uma maior probabilidade de sofrer uma

recidiva de asma, com impacto substancial sobre os respetivos pais/prestadores de cuidados e famílias. Os dados também podem auxiliar no aconselhamento prestado aos pais de crianças com asma aguda no que respeita à potencial duração dos sintomas e possíveis consequências.

O nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, não examinámos a presença de infeção bacteriana. É possível que as crianças com infeções bacterianas possam demorar mais tempo a recuperar de uma exacerbação de asma, dado ter sido demonstrado que a infeção bacteriana é importante na pieira aguda.<sup>34</sup> Em segundo lugar, limitámos o nosso estudo a matérias clínicas e não avaliamos possíveis mecanismos subjacentes ao maior risco de recidiva em crianças atópicas. Embora possamos especular que a atopia poderá estar associada a uma maior demora no desaparecimento da inflamação das vias aéreas, para abordar esta possibilidade seriam necessários mais estudos prospetivos. Em terceiro lugar, verificaram-se diferenças entre os centros, por exemplo, no que respeita às taxas de hospitalização e de nova apresentação. Os motivos para isto são desconhecidos, mas não injustificados, tendo em conta que o RCH/Brisbane é um hospital terciário enquanto o TCH/Canberra não é.

Concluimos que, embora as exacerbações de asma estejam frequentemente associadas a vírus, a presença dos mesmos não afeta a recuperação. Adicionalmente, as crianças com atopia têm uma maior probabilidade de terem de realizar uma consulta médica não agendada no espaço de 14 dias. E as bactérias *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* raramente constituem fatores desencadeadores (*triggers*) de asma aguda em crianças pequenas.

### Afilições dos autores

<sup>1</sup>Department of Paediatrics and Child Health, Centenary Hospital for Women and Children, Canberra, Australian Capital Territory, Australia

<sup>2</sup>Child Health Division, Menzies School of Health Research, Charles Darwin University, Darwin, Northern Territory, Australia

<sup>3</sup>Queensland Paediatric Infectious Diseases Laboratory, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>4</sup>Child Health Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>5</sup>Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Sydney Children's Hospitals Network, Westmead, New South Wales, Australia

<sup>6</sup>Discipline of Paediatrics and Child Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>7</sup>Emergency Medicine Department, Lady Cilento Children's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>8</sup>Department of Respiratory and Sleep Medicine, The Canberra Hospital, Canberra, Australian Capital Territory, Australia

<sup>9</sup>School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

<sup>10</sup>Statistical Consulting Unit, Australian National University, Canberra, Australian Capital Territory, Australia

<sup>11</sup>Respiratory and Sleep Medicine Department, Lady Cilento Children's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia

**Contribuições** LT contribuiu com a concepção e delineamento, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito. PPVA, JPA e MH contribuíram com a concepção e delineamento, supervisão e revisão do manuscrito. WHS e CYTW contribuíram para a aquisição de dados. O IMM e o TPS contribuíram para a aquisição de dados e revisão do manuscrito. JWU contribuiu para a interpretação dos dados e revisão do manuscrito. TN contribuiu para a análise e interpretação dos dados e revisão do manuscrito. AABC contribuiu com a concepção e delineamento, supervisão, interpretação dos dados e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final.

**Financiamento** Asthma Foundation of Queensland (LT, ABC).

**Conflito de interesses** Nada a declarar

**Consentimento do doente** Obtido

**Aprovação ética** Comité de Ética em Pesquisa em Saúde Humana da ACT e Comité de Ética em Pesquisa em Humanos do Hospital Infantil da Royal, Brisbane.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

### REFERÊNCIAS

- Kelly AM, Powell C, Kerr D. Snapshot of acute asthma: treatment and outcome of patients with acute asthma treated in Australian emergency departments. *Intern Med J* 2003;33:406–13.
- Rueter K, Bizzintino J, Martin AC, *et al*. Symptomatic viral infection is associated with impaired response to treatment in children with acute asthma. *J Pediatr* 2012;160:82–7.
- Stevens MW, Gorelick MH. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma. *Pediatrics* 2001;107:1357–62.
- Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations 1: epidemiology. *Thorax* 2006;61:722–8.

5. Wright RJ, Subramanian SV. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest* 2007;132:757S–69.
6. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, *et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225–9.
7. Green RM, Custovic A, Sanderson G, *et al.* Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
8. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, *et al.* Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121–5.
9. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, *et al.* Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:619–25.
10. João Silva M, Ferraz C, Pissarra S, *et al.* Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oporto (Portugal). *Allergol Immunopathol* 2007;35:4–9.
11. Thumerelle C, Deschilde A, Bouquillon C, *et al.* Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003;35:75–82.
12. Chang AB, Clark R, Acworth JP, *et al.* The impact of viral respiratory infection on the severity and recovery from an asthma exacerbation. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:290–4.
13. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, *et al.* Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual Life Res* 1996;5:27–34.
14. Santanello NC, Barber BL, Reiss TF, *et al.* Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:646–51.
15. Murray CS, Poletti G, Kebabdzic T, *et al.* Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376–82.
16. Sporik R, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:740–6.
17. Sarpong SB, Karrison T. Sensitization to indoor allergens and the risk for asthma hospitalization in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:455–9.
18. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, *et al.* Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:314–21.
19. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, *et al.* Measurement of functional severity of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1434–41.
20. Bishop J, Carlin J, Nolan T. Evaluation of the properties and reliability of a clinical severity scale for acute asthma in children. *J Clin Epidemiol* 1992;45:71–6.
21. Asthma Management Handbook. Melbourne: National Asthma Council Australia, 2006.
22. Carlsen KH, Orstavik I, Leegaard J, *et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch Dis Child* 1984;59:310–5.
23. Esposito S, Blasi F, Arosio C, *et al.* Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16:1142–6.
24. Brouard J, Freymuth F, Toutain F, *et al.* Role of viral infections and *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 2002;9:365s–71.
25. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, *et al.* Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81–7.
26. Jerrett M, Shankardass K, Berhane K, *et al.* Traffic-related air pollution and asthma onset in children: a prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect* 2008;116:1433–8.
27. Nastos PT, Paliatatos AG, Anthracopoulos MB, *et al.* Outdoor particulate matter and childhood asthma admissions in Athens, Greece: a time-series study. *Environ Health* 2010;9:45.
28. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, *et al.* How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:150–8.
29. Böhme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, *et al.* Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1226–31.
30. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. Natural course of AEDS. *Allergy* 2002;57:267–8.
31. Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, *et al.* Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1067–72.
32. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, *et al.* Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:299–304.
33. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:17–21.
34. Bisgaard H, Hermansen MN, Bønnelykke K, *et al.* Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4978.

## Archives of Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

Official journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health, **Archives of Disease in Childhood (ADC)**, brings you the latest advances in childhood disease diagnostics and treatment, inclusive of the perinatal period through to adolescence.

### Why read?

- **Get 3 for the price of 1** with one subscription for **ADC**, **ADC Fetal and Neonatal edition**, and **ADC Education and Practice edition**
- **Stay up-to-date with the latest therapies** in our quarterly Paediatric and Perinatal Drug Therapy supplement
- **Read high-quality, original research**, on community child health, public health, epidemiology, acute paediatrics, advocacy, and ethics.
- **Access Archimedes** for evidence-based, clinical problem-solving articles
- **Choose how to access information** with our multimedia content, including podcasts, blogs and social channels



Find out more  
**adc.bmj.com**

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

**BMJ**

Join our online communities:

@ADC\_BMJ /ADC.BMJ

# Gestão da asma grave problemática: para além das *guidelines*

Katharine C Pike,<sup>1</sup> Mark L Levy,<sup>2</sup> John Moreiras,<sup>3</sup> Louise Fleming<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Respiratory, Critical Care and Anaesthesia Section, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

<sup>2</sup>Harrow, Respiratory Lead, Harrow CCG, & Clinical Lead National Review of Asthma Deaths, Harrow, London, UK

<sup>3</sup>Department of Paediatrics, Whittington Health, London, UK

<sup>4</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, and Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

## Correspondência para

Dr Katharine C Pike, Critical Care and Anaesthesia Section, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, WC1N 1EH, UK; k.pike@ucl.ac.uk

Recebido a 31 de março de 2017

Revisto a 17 de agosto de 2017

Aceite a 19 de agosto de 2017

Publicado primeiro online a 13 de setembro de 2017

## RESUMO

Esta análise aborda problemas relacionados com a gestão de asma grave problemática em crianças e jovens. Uma pequena minoria de crianças tem sintomas de asma genuinamente grave que são difíceis de controlar. As crianças com asma genuinamente grave requerem exames de diagnóstico e tratamentos que vão para além dos descritos nas *guidelines* convencionais. No entanto, na maioria das crianças com fraco controlo sintomático apesar de tratamento de alta intensidade, conseguem obter-se melhorias na asma depois de ser dada atenção aos fundamentos básicos da gestão da asma. A gestão básica da asma requer otimização da técnica inalatória e adesão ao tratamento, evitar fatores ativadores (*triggers*) ambientais e educação ao nível da autogestão. É igualmente importante que os médicos identifiquem os fatores de risco que predis põem os doentes para exacerbações de asma e a ocorrência de ataques potencialmente fatais. Estes problemas corrigíveis têm de ser abordados em colaboração com as crianças e os jovens, assim como com as respetivas famílias. Tal exige uma abordagem coordenada entre profissionais de saúde de vários contextos de cuidados de saúde. O estabelecimento de infraestruturas apropriadas para o cuidado coordenado da asma beneficia não apenas os doentes com asma grave problemática, mas também a população asmática mais alargada, dado as crianças com asma de todas as gravidades enfrentarem problemas corrigíveis semelhantes. A investigação e a gestão da asma grave genuína requerem conhecimentos multidisciplinares especializados e uma abordagem sistemática para caracterizar os fenótipos de asma dos doentes e proporcionar cuidados individualizados. Apesar de os corticosteroides inalados continuarem a desempenhar um papel de destaque na terapêutica da asma, novos tratamentos no horizonte poderão apoiar ainda mais a terapêutica específica por fenótipo.

## ASMA E ASMA GRAVE PROBLEMÁTICA

No Reino Unido, mais de 1 milhão de crianças estão diagnosticadas com asma<sup>1</sup> e os custos diretos com cuidados de saúde associados ao tratamento da asma ultrapassam 1,1 mil milhões de libras.<sup>2</sup> A asma caracteriza-se por pieira, falta de ar e tosse recorrentes, juntamente com limitação variável do fluxo de ar expiratório. Os sintomas estão frequentemente associados a inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade brônquica.<sup>3</sup> Obter o controlo dos sintomas e reduzir o risco de exacerbação são os objetivos centrais das *guidelines* para a gestão da asma, incluindo as da British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) (Sociedade Torácica Britânica/*Guidelines* da Rede Intercolegial Escocesa)<sup>4</sup> e as da Global Initiative for Asthma (GINA) (Iniciativa Global para a Asma).<sup>3</sup> Os sintomas fracamente controlados limitam as

atividades escolares e de lazer, e afetam o sono e a qualidade de vida.<sup>5,6</sup> As crianças com asma fracamente controlada enfrentam o risco de exacerbações, absentismo escolar, internamento hospitalar e morte, situações que, na sua maioria, são evitáveis.<sup>7</sup>

Embora a maioria das crianças e jovens com asma possa ser adequadamente tratada recorrendo a *guidelines* convencionais, uma minoria tem asma grave problemática (PSA, do inglês *Problematic Severe Asthma*), que é difícil de controlar apesar do tratamento baseado nas *guidelines*. Desconhece-se a prevalência exata da PSA, embora as estimativas de duas coortes de nascimentos escandinavas sugiram que 2 a 5% das crianças com asma podem ser consideradas como tendo doença grave.<sup>8,9</sup> Estas crianças têm a morbilidade mais elevada e o seu tratamento é desproporcionadamente responsável pelos custos associados à asma. A asma grave problemática, definida como um fraco controlo da asma apesar da terapêutica de alta intensidade, pode ser subdividida em dois grupos.<sup>10</sup> A maioria dos casos é considerada como tendo «asma difícil de tratar». O controlo é difícil de obter, porque o diagnóstico está incorreto, o tratamento é inadequado, falta adesão ao tratamento ou a técnica inalatória é má, ou porque estão presentes comorbilidades ou condições ambientais exacerbadoras. Um pequeno número de crianças apresenta sintomas que são genuinamente difíceis de controlar com medicamentos convencionais, mesmo depois de serem empreendidas ações no sentido de controlar os fatores modificáveis. Estes doentes têm «asma grave» e requerem investigação e tratamento especializado.<sup>11,12</sup> A asma grave pediátrica não é bem conhecida e a base de evidências para as *guidelines* de tratamento está incompleta, baseando-se, em certa medida, na extrapolação de dados obtidos em estudos realizados em adultos. É provável que tal seja inadequado, pois as crianças com asma grave apresentam um fenótipo diferente, mais atópico, do que o da asma grave em adultos.<sup>13</sup>

## CUIDADOS COORDENADOS

É necessária uma mudança de atitude no que respeita ao tratamento da asma. A asma tem de ser tratada como uma doença contínua crónica, e não como uma série de doenças agudas. Por exemplo, são poucas as evidências de que os doentes sejam seguidos 48 horas após terem recebido tratamento hospitalar para asma aguda, conforme recomendado nas *guidelines* BTS/SIGN<sup>4</sup> e na Asthma Quality Standard (Norma de Qualidade para a Asma) do National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

**Para citar:** Pike KC, Levy ML, Moreiras J, et al. Arch Dis Child 2018;103:392–397.

| A. Controlo de sintomas de asma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                           | Nível de controlo dos sintomas de asma |                                 |                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nas últimas 4 semanas, o doente:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           | <b>Bem controlados</b>                 | <b>Parcialmente controlados</b> | <b>Não controlados</b>                                                                                       |
| • Teve sintomas de asma durante o dia mais do que duas vezes por semana?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> | Nenhuma destas opções                  | 1-2 destas opções               | 3-4 destas opções                                                                                            |
| • Acordou alguma vez durante a noite devido à asma?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |                                        |                                 |                                                                                                              |
| • Necessitou de um inalador para controlar os sintomas* mais do que duas vezes por semana?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |                                        |                                 |                                                                                                              |
| • Viu limitada a sua atividade devido à asma?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |                                        |                                 |                                                                                                              |
| <b>B. Fatores de risco para fracas evoluções clínicas na asma</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                           |                                        |                                 |                                                                                                              |
| Avaliar fatores de risco aquando do diagnóstico e periodicamente, em particular no caso de doentes que sofram exacerbações. Medir o FEV <sub>1</sub> aquando do início do tratamento, depois de decorridos 3 a 6 meses de tratamento controlador, para registar a melhor função pulmonar pessoal do doente, e, em seguida, periodicamente para avaliação contínua do risco.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                           |                                        |                                 |                                                                                                              |
| <b>Fatores de risco de exacerbação independentes, potencialmente modificáveis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas de asma não controlados</li> <li>Elevada utilização de SABA (com maior mortalidade se &gt; 1 x inalador de 200 doses/mês)</li> <li>ICS inadequados: ICS não prescritos; fraca adesão; técnica inalatória incorreta</li> <li>Baixo FEV<sub>1</sub>, especialmente se &lt; 60% do previsto</li> <li>Problemas psicológicos ou socioeconómicos importantes</li> <li>Exposições: tabagismo; exposição a alérgenos se sensibilizado</li> <li>Comorbilidades: obesidade; rinite; alergia alimentar confirmada</li> <li>Eosinofilia na expetoração ou sangue; FeNO elevada (em adultos com asma alérgica)</li> <li>Gravidez</li> </ul> |                                                           |                                        |                                 | <b>Presença de um ou mais fatores de risco de exacerbação mesmo se os sintomas estiverem bem controlados</b> |
| <b>Outros fatores de risco de exacerbação importantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doente alguma vez entubado ou internado em unidade de cuidados intensivos devido a asma</li> <li>≥ 1 exacerbação grave nos últimos 12 meses</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                                        |                                 |                                                                                                              |
| <b>Fatores de risco de desenvolvimento de limitação fixa das vias aéreas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de tratamento com ICS</li> <li>Exposições: fumo de tabaco; produtos químicos nocivos; exposições ocupacionais</li> <li>Baixo FEV<sub>1</sub> inicial; hipersecreção crónica de expetoração; eosinofilia na expetoração ou sangue</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                           |                                        |                                 |                                                                                                              |
| <b>Fatores de risco de efeitos secundários da medicação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sistémicos: utilização frequente de OCS; utilização a longo prazo, em doses elevadas e/ou de ICS potentes; utilização concomitante de inibidores do P450</li> <li>Locais: ICS em doses elevadas ou potentes; má técnica inalatória</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                           |                                        |                                 |                                                                                                              |

FEV<sub>1</sub>: volume expiratório forçado em 1 segundo; ICS: corticosteroide inalado; OCS: corticosteroide oral; inibidores do P450: inibidores do citocromo P450 como ritonavir, cetoconazol, itraconazol; SABA: agonista beta 2 de ação curta.

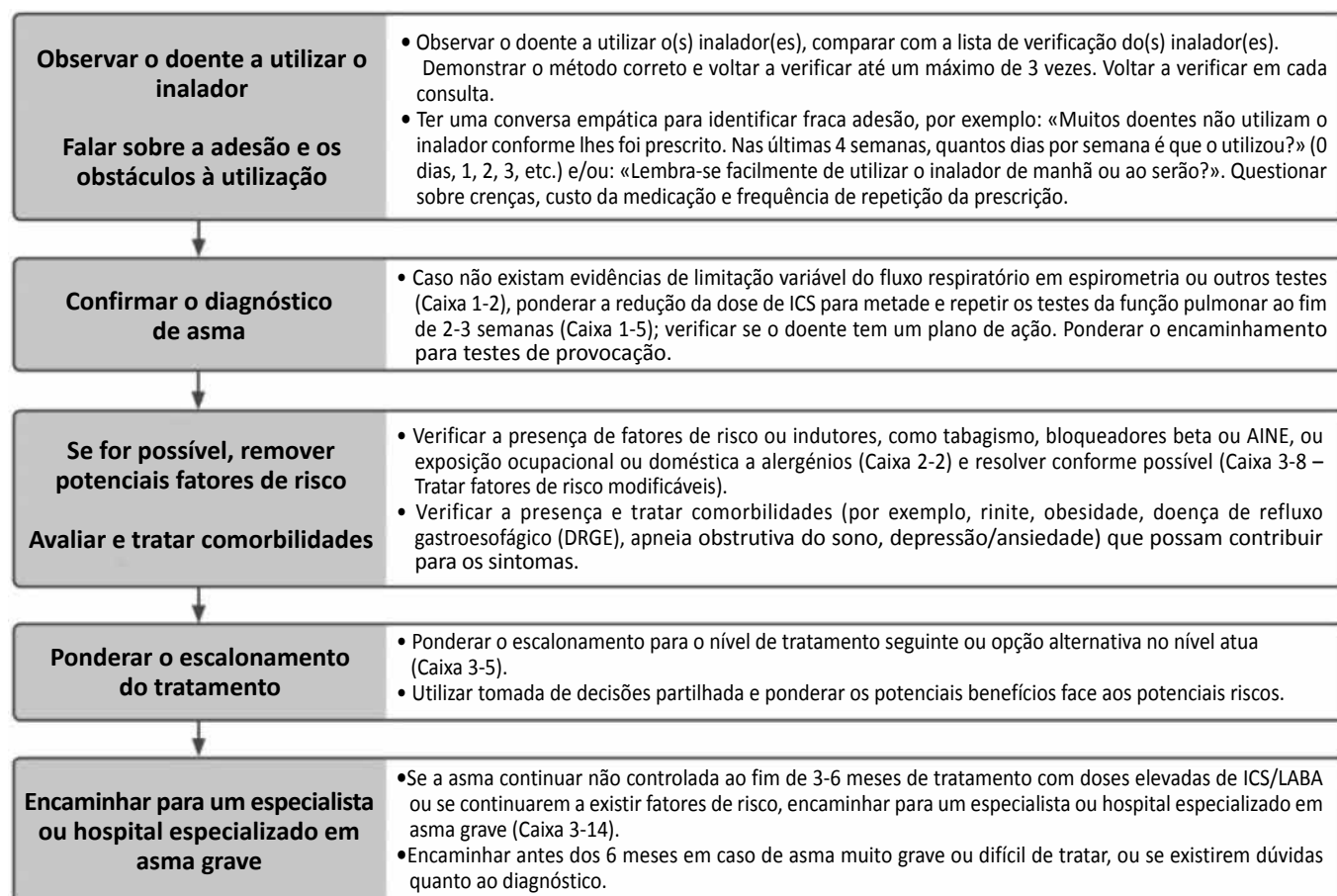
\* Exclui inalador utilizado antes do exercício. Para crianças de 6 a 11 anos, consultar também a Caixa 2-3, página 30. Consultar a Caixa 3-8, página 50, para obter informações específicas sobre estratégias de redução de riscos.

Esta classificação de controlo consensual da GINA corresponde à da GINA 2010-2012, excetuando o facto de a função pulmonar aparecer agora apenas na avaliação de «risco futuro». O termo «controlo clínico atual» foi alterado para «controlo de sintomas» de modo a enfatizar que estas medidas não são suficientes para avaliação do controlo da doença – a avaliação de riscos futuros de resultados adversos também é necessária. Os fatores de risco «independentes» são aqueles que são significativos após ajuste para o nível de controlo dos sintomas. O fraco controlo de sintomas e o risco de exacerbação não devem ser simplesmente combinados numericamente, dado poderem ter diferentes causas e poderem exigir diferentes estratégias de tratamento.

**Figura 1** Avaliação do controlo e do risco futuro de asma. ©2017 Global Initiative for Asthma (www.Ginasthma.org). Reproduzido com permissão.

(Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Cuidados).<sup>14</sup> No caso das crianças com asma grave, os cuidados devem ser coordenados por uma equipa de pneumologia especializada.<sup>15</sup> No entanto, os cuidados coordenados devem alargar-se aos centros de cuidados comunitários, primários, secundários e terciários, e devem incluir serviços de urgência e centros de atendimento permanente, bem como farmácias e escolas. Para promover a melhor saúde e desenvolvimento, os cuidados destinados a crianças e jovens com asma têm de ser integrados horizontalmente entre serviços de saúde, de educação e sociais, reconhecendo o potencial impacto que as dificuldades enfrentadas num destes domínios têm sobre os outros. Os cuidados também têm de ser integrados verticalmente entre serviços de cuidados primários, secundários e terciários, por forma a que

os cuidados especializados sejam facilmente acessíveis a todos os que apresentam suspeitas de sintomas graves problemáticos.<sup>16</sup> A necessidade de cuidados especializados baseia-se não somente na quantidade de tratamento necessária, mas também na identificação do controlo existente, do historial de exacerbação e do futuro risco de perda de controlo, exacerbação e prejuízo decorrente do tratamento (figura 1).<sup>17</sup> Mais especificamente, o doente deve ser encaminhado para um serviço especializado em caso de ansiedade significativa por parte do próprio ou da família, ou se existir incerteza quanto ao diagnóstico, sintomas não controlados ou exacerbações apesar de terapêutica (e técnica inaladora) adequada. O doente também deve ser encaminhado para um serviço especializado em caso de ataque grave prévio, se existir risco de ataque fatal súbito



DRGE: doença de refluxo gastroesofágico; ICS: corticosteroide inalado; LABA: agonista beta 2 de ação prolongada; AINE: anti-inflamatórios não esteroides.

Para maior eficiência clínica, este fluxograma começa pelas causas mais frequentes de asma não controlada (ou seja, técnica inalatória incorreta e fraca adesão), dado estas poderem ser identificadas na prática clínica – e muitas vezes solucionadas – sem necessidade de recursos especiais. Se os sintomas e/ou a função pulmonar melhorarem depois de corrigida a técnica inalatória ou a adesão, tal pode proporcionar confirmação do diagnóstico de asma. Contudo, as várias etapas podem ser realizadas numa sequência diferente, dependendo do contexto clínico e dos recursos disponíveis.

**Figura 2** Avaliação de crianças e jovens com mau controlo da asma e via para encaminhamento para um especialista. ©2017 Global Initiative for Asthma (www.ginasthma.org). Reproduzido com permissão.

devido a anafilaxia ou alergia a alimentos, ou se existirem preocupações quanto aos efeitos secundários dos medicamentos, incluindo atrasos no crescimento ou supressão adrenal.<sup>3,4</sup> A integração longitudinal é necessária para ligar os serviços pediátricos e os destinados a adultos, bem como para assegurar uma transição sem problemas no caso dos adolescentes. São necessários cuidados longitudinais planeados que apoiem o desenvolvimento da autogestão e a resistência.<sup>18</sup>

As redes podem auxiliar os centros especializados a superar muitos dos problemas de ordem prática associados à prestação de um serviço centralizado. Os cuidados em rede permitem que a maioria dos contactos dos doentes ocorram em centros de cuidados primários ou secundários, em vez de terem lugar num centro terciário especializado, o qual pode estar distante das residências e escolas dos doentes. A formação profissional e a partilha de protocolos (incluindo critérios para o encaminhamento para um especialista) são essenciais para encorajar o encaminhamento adequado, facilitar a comunicação e assegurar que as responsabilidades são explícitas (figura 2). A importância de identificar crianças e jovens em risco e de partilhar informações é realçada na National Review of Asthma Deaths (Análise Nacional de Mortes Devidas a Asma).<sup>7</sup> Uma abordagem coordenada ajuda a identificar fatores de risco, como o aumento da prescrição de broncodilatadores de curta ação (SABA, do inglês *short-acting bronchodilators*), prescrição ou recolha insuficiente de preventivos, exacerbações anteriores e fraca comparência nas consultas, em particular quando os

pais não aviam as receitas ou não levam os filhos às consultas de seguimento após ataques de asma.<sup>4,7</sup> O sucesso do programa nacional de combate da asma na Finlândia comprovou que a formação profissional direcionada, nas várias redes de cuidados de saúde, pode melhorar os fundamentos básicos dos cuidados da asma e reduzir as hospitalizações e os custos.<sup>19</sup> São necessárias plataformas novas e inovadoras para assegurar a comunicação atempada e consistente entre os vários profissionais envolvidos nos cuidados prestados a cada criança.

## FUNDAMENTOS «BÁSICOS» DA ASMA

### Diagnosticar a asma e as condições exacerbadoras

Os sintomas habitualmente atribuíveis à asma, incluindo pieira, tosse, sensação de aperto no peito e falta de ar, não são específicos e também podem constituir características de muitas outras doenças. Embora não exista um teste de diagnóstico simples para a asma, as evidências objetivas de obstrução reversível das vias aéreas ou de inflamação das vias aéreas podem ser utilizadas para sustentar um diagnóstico clínico.<sup>4</sup> Se, apesar de uma boa técnica inalatória, a terapêutica padrão para a asma não conseguir melhorar os sintomas ou existirem outras características atípicas, devem ser investigados diagnósticos alternativos, como doença pulmonar supurativa, anomalias de desenvolvimento a nível pulmonar, aspiração recorrente, inalação de corpo estranho ou doença cardíaca congénita.<sup>20</sup> Os diagnósticos como o de rinite, doença de refluxo gastroesofágico, obesidade e respiração disfuncional são mais compli-

cados, dado não só terem sintomas semelhantes aos de asma, como também, frequentemente, coexistirem com asma grave problemática e influenciarem-na de forma variável.<sup>20</sup> Existe também uma interação complexa entre asma e saúde mental, bem-estar emocional e função familiar.

Uma consulta ao domicílio pode, por vezes, permitir uma apreciação mais realista da capacidade que a criança e a respetiva família têm para tratar os sintomas, do que uma consulta no hospital. Durante uma consulta ao domicílio, pode ser feita uma avaliação da exposição a potenciais *triggers*, incluindo alérgenos ou exposição passiva a fumo de tabaco. Pode ser prestado aconselhamento sobre o controlo de alérgenos e encorajado o recurso a serviços de cessação tabágica para os pais/prestadores de cuidados ou crianças ou jovens que fumem. Uma consulta ao domicílio pode proporcionar um ambiente mais relaxado para questionar a adesão e abordar questões psicossociais, incluindo problemas financeiros, de saúde ou de outra ordem existentes na família.<sup>21</sup>

### ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS E ADESÃO AO TRATAMENTO

Uma vez selecionado o dispositivo correto, é necessário treino minucioso e repetido para promover a técnica inalatória correta e a adesão deve ser monitorizada.<sup>22</sup> Os erros comuns incluem a prescrição de um inalador de dose calibrada sem câmara expansora, a utilização de uma câmara expansora com uma máscara numa criança que é capaz de utilizar um bocal (a maioria das crianças consegue fazê-lo a partir dos 3 anos de idade, aproximadamente) ou a não prescrição de dispositivo inalador apropriado para a idade da criança.

A adesão subótima constitui o motivo mais comum para a falha do tratamento e pode levar a exames de diagnóstico desnecessários e escalamento do tratamento. Contudo, muitas vezes é incorretamente avaliada pelos profissionais de saúde.<sup>23</sup> Foram relatadas taxas de adesão de 30 a 70% entre crianças asmáticas.<sup>24, 25</sup> Taxas de adesão < 75% estão associadas a um maior risco de exacerbação, pior controlo e aumento da utilização de recursos de saúde e de custos.<sup>26</sup> A não adesão pode ser errática, inconsciente ou deliberada<sup>27</sup>, refletindo, respetivamente, dificuldades práticas associadas à administração regular da medicação, fraca compreensão dos motivos do tratamento, falta de confiança na medicação ou desagrado em ter de tomá-la.

Infelizmente, apesar da importância da adesão ao tratamento, não existe nenhuma ferramenta perfeita para monitorização da adesão e a base de evidências para intervenções destinadas a melhorar a adesão é limitada. Em estudos de investigação, os métodos de monitorização objetivos, como os dispositivos de monitorização eletrónicos, são considerados os mais precisos.<sup>28</sup> Estes dispositivos podem sobrestimar a adesão devido à influência da monitorização sobre o comportamento e os custos elevados limitam o emprego dos mesmos. A taxa de repetição da prescrição constitui uma alternativa mais barata e útil. O levantamento de uma quantidade < 50% do medicamento preventivo constitui um claro indicador de adesão subótima. Contudo, boas taxas de repetição da prescrição não proporcionam quaisquer informações sobre a quantidade de medicamento que foi realmente tomada. O levantamento de «inaladores de alívio» também pode ser avaliado utilizando dados relativos à prescrição. A prescrição de um número  $\geq 3$  inaladores de SABA por ano está associada a um maior número de admissões hospitalares e um número > 12 representa um fator de risco de morte devida a asma.<sup>7, 27</sup> A reavaliação por um médico especialista em pneumologia, no prazo de 2 dias úteis após tratamento para um ataque de asma, permite que a adesão seja monitorizada nos doentes que apresentam risco

de futuras exacerbações, podendo ajudar a identificar outros fatores evitáveis.<sup>4, 14</sup>

Os conhecimentos relacionados com a asma não aparentam constituir o principal obstáculo à adesão, dado a maioria dos prestadores de cuidados e as crianças mais velhas conseguirem recordar os nomes e a finalidade dos medicamentos que lhes são prescritos.<sup>29</sup> Por este motivo, intervenções destinadas unicamente a aumentar os conhecimentos dos doentes apresentam uma grande probabilidade de não serem bem-sucedidas.<sup>30</sup> É necessária uma abordagem adaptada, em parceria com as crianças e respetivas famílias, para superar os obstáculos pessoais à adesão, sendo que esta deve incluir a implementação de um plano de ação pessoal acordado e cuidados coordenados. Estratégias comportamentais práticas podem incluir o estabelecimento de objetivos e ajudar os doentes a associar a medicação a atividades diárias ou lembretes, bem como ajudar os pais a desenvolver um sistema de recompensas e a reforçar positivamente a adesão.<sup>31</sup>

### EXAMES DE DIAGNÓSTICO ESPECÍFICOS

Os exames de diagnóstico num serviço especializado têm por objetivo excluir diagnósticos alternativos remanescentes e identificar fatores de exacerbação que continuem a estar presentes. Adicionalmente, os exames de diagnóstico especializados destinam-se a avaliar o fenótipo inflamatório e a resposta a terapêutica com esteroides. Os testes de sensibilização ajudam a identificar possíveis alérgenos exacerbadores. Embora a espirometria na linha basal esteja fracamente correlacionada com a gravidade da asma em crianças, a espirometria pode ser útil para demonstrar a presença de obstrução reversível das vias aéreas. Os testes de função pulmonar da especialidade incluem testes de hiper-reatividade das vias aéreas, os quais, em conjunto com a obtenção do historial e exame cuidadoso, podem ajudar a excluir asma face à presença de sintomas graves, mas espirometria normal. O óxido nítrico expirado fracionado (FeNO, do inglês *fractional exhaled nitric oxide*) constitui um útil marcador não invasivo de inflamação eosinofílica das vias aéreas.

Em casos selecionados, a broncoscopia pode ser útil para avaliar a anatomia, incluindo evidências de compressão externa, e para colher amostras de lavagem broncoalveolar e de biópsia endobrônquica. Estas amostras podem identificar infeções e proporcionar informações sobre a resposta inflamatória e a remodelação das vias aéreas.<sup>32</sup> A medição da inflamação nas vias aéreas, antes e após triancinolona intramuscular, permite avaliar a resposta a esteroides independentemente do método de administração e da adesão.<sup>33</sup> A triancinolona intramuscular pode ser administrada sob a anestesia geral exigida para broncoscopia e outros procedimentos desconfortáveis, incluindo a colocação de uma sonda de impedância para investigar o refluxo gastroesofágico, podendo ser realizada na mesma ocasião. Após a administração intramuscular de triancinolona, a melhoria no teste de controlo da asma ou no volume expiratório forçado em 1 segundo, a redução da reversibilidade ao broncodilatador (BDR, do inglês *bronchodilator reversibility*) ou o FeNO podem ser utilizados para avaliar a resposta. Em alternativa, pode ser utilizada a análise de expectoração induzida para avaliar as características e a intensidade da resposta inflamatória, sem necessidade de uma segunda broncoscopia.<sup>34</sup> Exames de diagnóstico mais aprofundados são utilizados em doentes selecionados. Pode utilizar-se laringoscopia contínua durante o exercício para avaliar os movimentos das cordas vocais e identificar obstrução laríngea induzida pelo exercício.<sup>35</sup> Nos casos em que características clínicas pouco habituais, como hipocratismo/baqueteamento digital, perda de peso, tosse produtiva ou crepitações sugiram um diagnóstico alternativo ou adicional, como bronquiectasias ou doença

pulmonar intersticial, o recurso a TC pode ser útil, mas são poucas as evidências que sugerem que a TC proporciona um marcador de gravidade na asma pediátrica.<sup>36</sup>

## TRATAMENTO DA ASMA GRAVE

Em centros especializados, o anticorpo monoclonal anti-IgE omalizumab pode ser utilizado a título de experiência em crianças de idade  $\geq 6$  anos com asma alérgica grave. O National Institute for Health and Clinical Excellence defende a experiência durante 4 meses com uma dose de 30 a 1500 UI/ml de IgE, em crianças de idade adequada, que tenham sofrido quatro ou mais exacerbações graves exigindo corticosteroides orais ou hospitalização no ano anterior.<sup>37</sup> Se não houver melhorias no controle dos sintomas, na frequência das exacerbações, na utilização não programada de recursos de saúde, nem na qualidade de vida, durante este período de 4 meses, então é pouco provável que a continuação desta terapêutica venha a estar associada a qualquer benefício. No caso dos doentes que continuem a terapêutica com omalizumab, atualmente são limitados os dados disponíveis sobre a utilização a longo prazo, particularmente em crianças.<sup>38</sup> Dados de um ensaio aleatorizado e controlado por placebo sugerem que o omalizumab tem um efeito não-esteróide.<sup>39,40</sup> Tendo em conta os efeitos negativos dos corticosteroides sobre a função adrenal, o crescimento e a saúde óssea, devem ser empreendidos esforços no sentido de diminuir a terapêutica de manutenção com esteroides orais ou inalados em doentes com uma resposta favorável ao omalizumab.

A escolha de terapêutica adicional é limitada para os doentes que não revelem resposta clínica ou não sejam elegíveis para omalizumab. As doses elevadas de corticosteroides inalados, novas preparações de esteroides ou regimes alternativos de dosagem de esteroides inalados podem apresentar alguns benefícios. Contudo, para a maioria das crianças, é improvável que o aumento contínuo da dose de corticosteroide inalado se revele eficaz, em particular depois de atingido o patamar da curva de resposta à dose.<sup>41</sup> Os corticosteroides inalados mais recentes, ciclesonida e mometasona, geram partículas de dimensões mais pequenas, alcançam as vias aéreas periféricas em doses mais baixas e, possivelmente, têm menos efeitos secundários do que os seus antecessores. Estas preparações requerem dosagem unicamente uma vez por dia, o que se acredita contribuir para uma melhor adesão.<sup>42</sup> No entanto, uma Revisão Cochrane não conseguiu refutar ou confirmar superioridade em termos de controlo da asma, exacerbações ou efeitos secundários ao comparar a ciclesonida com a budesonida e a fluticasona.<sup>43</sup> O regime posológico de Symbicort como Terapêutica de Manutenção e Alívio (SMART, do inglês *Symbicort as Maintenance And Reliever Therapy*) demonstrou reduzir o risco de exacerbações graves em adultos com asma. Foi demonstrado que a eficácia e a segurança do SMART em adolescentes asmáticos são semelhantes às observadas em adultos.<sup>44</sup> Neste regime, é utilizado um único inalador (budesonida e formoterol) como terapêutica regular e para exacerbações de sintomas. Contudo, os efeitos ao nível do controlo da asma foram, no geral, pequenos e, quando utilizado em adolescentes, em ensaios clínicos, não se observaram efeitos significativos em termos de hospitalizações, dias de controlo da asma, necessidade de tratamento SOS ou dias sem sintomas.<sup>45</sup> Para um pequeno número de crianças, os corticosteroides orais podem ser eficazes, mas qualquer eventual benefício tem de ser avaliado tendo em conta o risco de efeitos secundários. Por este motivo, é essencial uma avaliação objetiva da resposta aos esteroides antes de se submeter uma criança a um tratamento de longa duração com esteroides sistémicos.<sup>33</sup>

As alternativas ao tratamento com corticosteroides incluem teofilina ou antibióticos macrólidos. Estudos realizados em

adultos sugerem que a teofilina inibe a resposta de fase tardia a aeroalergénios, aumenta a apoptose de neutrófilos e reduz a resistência a esteroides.<sup>46-48</sup> No entanto, nas crianças, os benefícios clínicos observados são modestos.<sup>49</sup> Foram realizados estudos de antibióticos macrólidos em crianças. Estes estudos foram de pequenas dimensões, mas demonstraram reduzida neutrofilia na expetoração e melhor hiper-reatividade brônquica.<sup>50</sup> Tendo em consideração a provável importância das alterações no microbioma das vias aéreas no desenvolvimento da asma, os efeitos antibacterianos dos macrólidos também podem ser benéficos.

Embora ainda não estejam aprovados para utilização em crianças, existe atualmente muito interesse nos antagonistas dos recetores muscarínicos de ação prolongada (LAMA, do inglês *long-acting muscarinic antagonists*). Estes podem conferir efeitos broncodilatadores e melhorar o controlo quando utilizados como terapêutica adicional. Os antagonistas dos recetores muscarínicos induzem a broncodilatação<sup>51</sup> e foi sugerido que possuem propriedades anti-inflamatórias.<sup>52</sup> O Tiotropium Respimat foi recentemente incorporado na estratégia de tratamento da BTS como uma alternativa para doentes adultos que não apresentem resposta a corticosteroides inalados mais agonistas beta de ação prolongada<sup>4</sup>, sendo as evidências de ensaios pediátricos de Fase II encorajadoras. Dois estudos cruzados, aleatorizados e realizados em dupla ocultação, ainda incompletos, envolvendo crianças e jovens com asma sintomática moderada, descobriram que a terapêutica adicional, uma vez por dia, com tiotrópio melhorava a função pulmonar comparativamente com o placebo.<sup>53,54</sup>

Têm sido utilizados em crianças vários tratamentos imunomoduladores não-esteróides, incluindo metotrexato, azatioprina e ciclosporina. São poucas as evidências de benefícios e não foram realizados ensaios controlados aleatorizados. Estes agentes não estão aprovados para utilização na asma pediátrica e apenas devem ser considerados como último recurso, devendo ser iniciados como um ensaio de  $n = 1$ , avaliado de acordo com evidências objetivas de resposta. Mais promissores são alguns agentes monoclonais inovadores, incluindo o mepolizumab (anti-interleucina (IL)-5) e o reslizumab (anti-IL-5), os quais foram recentemente aprovados no Reino Unido para utilização em adultos asmáticos, e vários outros (por exemplo, o dupilumab, anti-IL-4), cuja aprovação é provável num futuro próximo. Atualmente, apenas o mepolizumab está aprovado pelo NICE (para adultos) e nenhuma das autorizações de introdução no mercado existentes na Europa abrange crianças de idade  $< 16$  anos. O acesso a estes medicamentos e respetiva comparticipação terão de ser ponderados caso a caso num futuro próximo.

## TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS

As abordagens não farmacológicas visam geralmente evitar ou remover os *triggers* da asma. Os dispositivos de fluxo respiratório laminar de temperatura controlada constituem um tratamento não farmacológico concebido para reduzir substancialmente a exposição a alergénios. Estes dispositivos distribuem ar fresco filtrado da zona de respiração durante a noite. Foram demonstradas melhorias significativas na qualidade de vida, inflamação das vias aéreas e alergia sistémica em crianças com asma alérgica persistente, recrutadas para um ensaio clínico destes dispositivos, apesar de não ter sido possível avaliar o efeito sobre as exacerbações, devido ao pequeno número de participantes que sofreram uma exacerbação durante o ensaio.<sup>55</sup> Esta abordagem pode proporcionar uma alternativa para crianças não elegíveis para terapêutica com omalizumab. Na equipa multidisciplinar especializada, as competências psicológicas são essenciais para identificar e tratar situações de depressão ou ansiedade, ajudar as crianças

a identificar e combater o efeito do stresse sobre os sintomas da asma e a lidar com o estigma e o impacto prático da doença crónica. A intervenção de fisioterapeutas especializados também é importante e pode revelar-se preciosa na identificação e no tratamento de respiração disfuncional.<sup>56</sup>

## CONCLUSÕES

Embora a asma seja uma doença frequente na infância para a qual existem *guidelines* de tratamento baseadas em evidências, uma pequena minoria de crianças tem sintomas que são difíceis de controlar com terapêuticas convencionais. Os motivos para o fraco controlo são variados e refletem, provavelmente, fatores únicos a nível biológico, bem como a nível ambiental, comportamental e psicossocial. No caso de algumas crianças, é genuína a falha dos tratamentos convencionais no controlo da doença, sendo necessários exames de diagnóstico e tratamentos que vão para além dos descritos nas *guidelines* convencionais. Para a maioria das crianças, no entanto, são evidentes os fatores evitáveis, como aconselhamento sobre a adesão à medicação, uma má técnica inalatória ou o facto de não se evitar ou reduzir o efeito de *triggers*. Por esta razão, as lições aprendidas nos cuidados prestados a crianças com asma grave podem ser utilizadas para melhorar os cuidados prestados a todas as crianças e jovens afetados pela asma. A coordenação dos cuidados entre vários prestadores de cuidados de saúde constitui uma forma eficaz de conseguir este objetivo, através da partilha de conhecimentos, melhoria da comunicação e estabelecimento de vias de cuidados acordadas.

**Agradecimentos** Os autores querem agradecer à Iniciativa Global pela Asma por permitir a reprodução de figuras.

**Contribuições KCP:** elaborou o artigo que foi editado pelos quatro autores. Todos os autores aprovaram o manuscrito final.

**Conflito de interesses** LM reporta outros da Vectura, outros da Novartis, honorários pessoais da Astra Zeneca, outros da Boehringer Ingelheim, fora do trabalho apresentado. A MLL informa taxas pessoais da Novartis, honorários pessoais da Clement Clarke International, honorários pessoais da Teva, honorários pessoais da Astra Zeneca, suporte não financeiro da GINA, honorários pessoais da Clinical Lead, NRAD 2011-2014, honorários pessoais da Chiesi, subvenções da CONSÓRCIO FUTURO EM RICERCA, fora do trabalho submetido. KCP e JM não têm interesses conflitantes.

**Aprovação ética** Comité de Ética em Pesquisa em Saúde Humana da ACT e Comité de Ética em Pesquisa em Humanos do Hospital Infantil da Royal, Brisbane.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

## REFERÊNCIAS

- Asthma UK. Asthma: facts and statistics. J Pharm Belg 1997;52:127-8 <https://www.asthma.org.uk/about/media/facts-and-statistics/>.
- Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. BMC Med 2016;14:113.
- Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 <http://www.ginasthma.org>
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. 2016 <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/bts-sign-asthma-guideline-2016/>
- Teyhan A, Galobardes B, Henderson J, et al. child allergic symptoms and well-being at school: findings from ALSPAC, a UK cohort study. PLoS One 2015;10:e0135271.
- van Maanen A, Wijga AH, Gehring U, et al. Sleep in children with asthma: results of the PIAMA study. Eur Respir J 2013;41:832-7.
- Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report Royal College of Physicians. London, 2014. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
- Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. Allergy 2008;63:1054-60.
- Nordlund B, Melén E, Schultz ES, et al. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. Respir Med 2014;108:1234-7.
- Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative group. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. Eur Respir J 2010;36:196-201.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008;32:545-54.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
- Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. Eur Respir J 2015;46:1322-33.
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma. 25: NICE quality standard, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs25>
- HM Coroners Regulation 28 Statement. 2015 <https://www.judiciary.gov.uk/wpcontent/uploads/2016/01/Mills-2015-0416.pdf>
- Wolfe I, Lemer C, Cass H. Integrated care: a solution for improving children's health? Arch Dis Child 2016;101:992-7.
- Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. Lancet 2010;376:814-25.
- Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Arch Dis Child 1999;81:271-5.
- Hahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006;61:663-70.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). Thorax 2011;66:910-7.
- Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. Arch Dis Child 2009;94:780-4.
- Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic. Acta Paediatr 2002;91:159-63.
- Milgrom H, Wamboldt F, Bender B. Monitoring adherence to the therapy of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:201-5.
- 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.
- Rand CS. Adherence to asthma therapy in the preschool child. Allergy 2002;57 Suppl 74:48-57.
- McGrady ME, Hommel KA. Medication adherence and health care utilization in pediatric chronic illness: a systematic review. Pediatrics 2013;132:730-40.
- Butz AM, Donithan M, Bollinger ME, et al. Monitoring nebulizer use in children: comparison of electronic and asthma diary data. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:360-5.
- Hull SA, McKibben S, Homer K, et al. Asthma prescribing, ethnicity and risk of hospital admission: an analysis of 35,864 linked primary and secondary care records in East London. NPJ Prim Care Respir Med 2016;26:16049.
- Riekert KA, Borrelli B, Bilderback A, et al. The development of a motivational interviewing intervention to promote medication adherence among inner-city, African-American adolescents with asthma. Patient Educ Couns 2011;82:117-22.
- Dean AJ, Walters J, Hall A. A systematic review of interventions to enhance medication adherence in children and adolescents with chronic illness. Arch Dis Child 2010;95:717-23.
- Duncan CL, Mentrikoski JM, Wu YP, Yp W, et al. Practice-Based Approach to Assessing and Treating Non-Adherence in Pediatric Regimens. Clin Pract Pediatr Psychol 2014;2:322-36.
- Saglani S, Malmström K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:722-7.
- Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N, et al. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. J Allergy Clin Immunol 2016;138:413-20.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, et al. Safety of sputum induction. Eur Respir J Suppl 2002;37:9s-18.
- Maat RC, Roksund OD, Halvorsen T, et al. Audiovisual assessment of exercise-induced laryngeal obstruction: reliability and validity of observations. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:1929-36.
- Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, et al. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? Respir Res 2006;7:46.
- National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA278] Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>
- Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2015;5:8191.
- Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. Pediatrics 2002;110:e55.
- Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001;108:E36.
- Zhang L, Axelsson I, Chung M, et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. Pediatrics 2011;127:129-38.
- Friedman HS, Navaratnam P, McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma. J Asthma 2010;47:994-1000.
- Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, et al. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD010352.
- Bisgaard H, Lythgoe D, Jorup C. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. Eur Resp J 2016;48.
- Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006;130:1733-43.
- Sullivan P, Jaffar Z, Page C, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. The Lancet 1994;343:1006-8.
- Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. J Leukoc Biol 2000;67:529-35.
- Derks MGM, Koopmans RP, Oosterhoff E, et al. Prevention by theophylline of beta-2-receptor down regulation in healthy subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2000;25:179-88.
- Seddon P, Bara A, Ducharme FM, et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002885. CD002885.
- Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: A preliminary report. Allergy Asthma Proc 2007;28:194-8.
- Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. Respir Care 2007;52:833-51.
- Bateman ED, Rennard S, Barnes PJ, et al. Alternative mechanisms for tiotropium. Pulm Pharmacol Ther 2009;22:533-42. check.
- Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: A randomised dose-ranging study. Respir Med 2014;108:1268-76.
- Huang J, Chen Y, Long Z, et al. Clinical efficacy of tiotropium in children with asthma. Pak J Med Sci 2016;32:462-5.
- Boyle RJ, Pedroletti C, Wickman M, et al. Nocturnal temperature controlled laminar airflow for treating atopic asthma: a randomised controlled trial. Thorax 2012;67:215-21.
- Barker NJ, Elphick H, Everard ML. The impact of a dedicated physiotherapist clinic for children with dysfunctional breathing. ERJ Open Res 2016;2:00103-2015.

Inspire. Respire

# BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia<sup>1</sup>
- Comodidade posológica<sup>1</sup>

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

**Bial**  
Respirar

TOMA  
ÚNICA  
DIÁRIA<sup>1</sup>

24H  
EFICÁCIA<sup>1</sup>



**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](mailto: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  $\geq 12$  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 FEV<sub>1</sub> 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  $\geq 12$  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  $\geq 12$  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  $\geq 12$  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  $\geq 18$  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. **Hiperglicemia** 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, disfonia. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes** - Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, dor, dorsalgia, 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<sup>ª</sup>, 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<sup>ª</sup> S.A. - À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S.Mamede do Coronado. • NIPC 500 220 913. DIDSAM161108

# GIBITER<sup>®</sup> Easyhaler<sup>®</sup>

Budesonida / Formoterol



**A. MENARINI PORTUGAL**

**A MENARINI PORTUGAL-FARMACÊUTICA, S.A.**  
Quinta da Fonte Edifício D.Manuel I, Piso 2-A  
Rua dos Malhões, nº1, 2770-071 PAÇO DE ARCOS  
NIPC: 501 572 570  
T. 210 935 500 • F. 210 935 501  
menporfarma@menarini.pt  
www.menarini.pt