

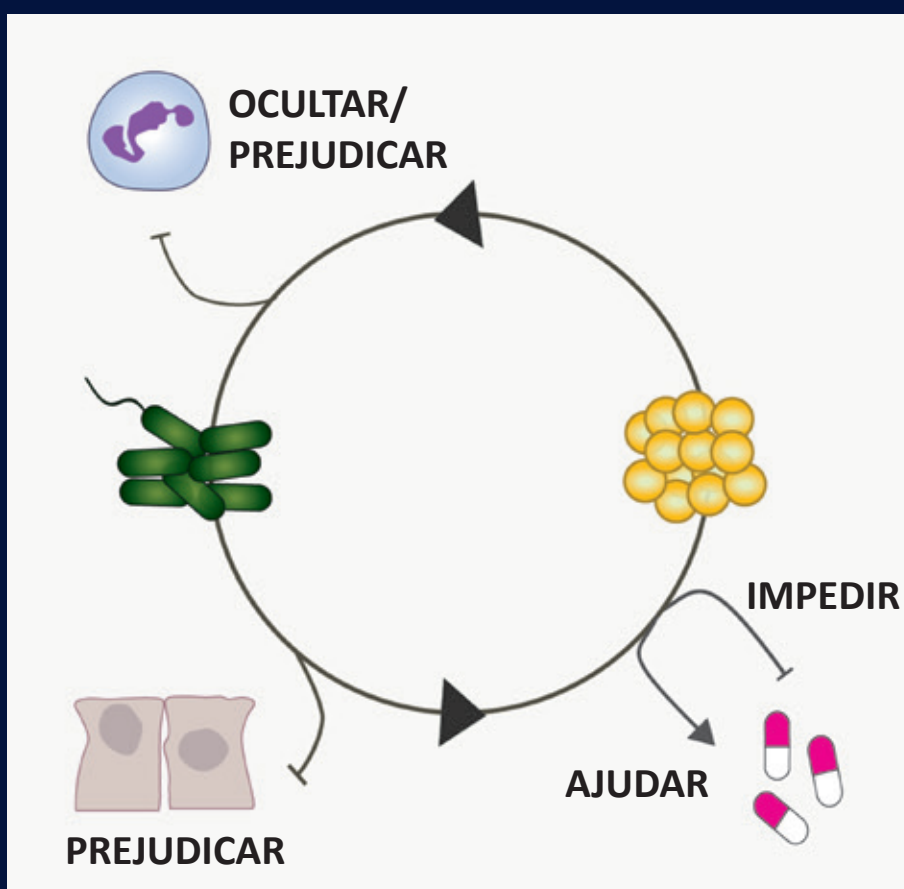
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com

adc.bmj.com



British
Thoracic
Society

★RCPCH

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

BMJ

BMJ



Explore our BMJ podcasts
for exclusive extras

Get insights on the latest interviews, debates
and discussions in your specialty

For more information visit
podcasts.bmj.com



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 9.46

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editor

N Kaminski (USA)

C Wainwright (Australia)

Associate Editors

D Baldwin (UK)

H Bogaard

(The Netherlands)

S Christenson (USA)

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)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

I Stewart (UK)

R Szczesniak (USA)

Y Wang (UK)

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Multimedia Editor

R Moses (UK)

President, British Thoracic Society

Mark Elliott

Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House,

Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

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

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

Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on.

Copyright: © 2019 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 3 Número 4 Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood julho / agosto 2019

Edição Portuguesa N.º 4 julho / agosto 2019 - Volume 3

149 Editorial

151 Revisão

151 *Big data* e a medicina estratificada: o que significa para as crianças?

156 Artigo original

156 Estudos cardiopulmonares do sono no domicílio: experiência da investigação e de coortes clínicas

161 Epidemiologia respiratória

161 Efeito da vacinação pneumocócica conjugada infantil na doença invasiva em idosos de 10 países europeus: implicações para a vacinação em adultos

170 Doença pulmonar obstrutiva crónica

170 Biomarcadores e *outcomes* clínicos na DPOC: uma revisão sistemática e meta-análise

178 Revisão do estado arte

178 Ajudar, dificultar, esconder e prejudicar: o que podemos aprender das interações entre *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* durante as infeções respiratórias?

186 Breve comunicação

186 Taxas de admissões por asma e padrões de prescrição de salbutamol e de corticoide inalado em Inglaterra de 2013 a 2017

188 Iniciação do tabagismo em crianças do Reino Unido: análise do estudo *UK Millennium Cohort Study*



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
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 Hespanhol

Tiragem: 2000 exemplares

Paginação e impressão
Edifício Ligeirão Visual
Quinta da Formiga
Casais de São Martinho - Jerumelo
2590-429 Sapatária
Periodicidade: 6 números anuais

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

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €



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

Twitter: @ADC_BMJ

Senior Production Editor

Malcolm Smith

E: 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 © 2019 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 office. 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: 9.46

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

H Aranibar (Chile)
R Beasley (New Zealand)
J Brown (UK)
J Celedon (USA)
T Fardon (UK)
P Gibson (Australia)
J Grigg (UK)
ML Han (USA)
F Holguin (USA)
I Janahi (Qatar)
A Jones (UK)
A Knox (UK)
F Maltais (Canada)
D Mannino (USA)
S Nathan (USA)
I Pavord (UK)
F Ratjen (Canada)
J Scullion (UK)
J Simpson (UK)
M Steiner (UK)
A Torres (Spain)
Z Udwadia (India)
D Warburton (USA)
M Whyte (UK)

President, British Thoracic Society

Mark Elliot

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 <https://thorax.bmj.com/pages/authors/>

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)
C Wainwright (Australia)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
H Bogaard (The Netherlands)
R Chambers (UK)
S Christenson (USA)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
DL Jarvis (UK)
B Kampman (UK)
I Noth (USA)

B Mohkeles (USA)
JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Seglani (UK)
R Stevens (USA)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)

Statistical Editors

A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
I Stewart (UK)
R Szczesniak (USA)
Y Wang (UK)

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Multimedia Editor

R Moses (UK)

Contact Details

Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK
E: thorax@bmj.com
Twitter: @ThoraxBMJ

British Thoracic Society

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

Customer Support

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

Self-archiving and permissions

E: bmj.permissions@bmj.com
W: bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/

Advertising

W: bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/

Display Advertising ROW

Sophie Fitzsimmons
T: +44 (0)20 3655 5612
E: sfittsimmons@bmj.com

Online Advertising ROW

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

Display & Online Advertising Sales Americas

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

Author Reprints

BMJ Reprints Team
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints ROW

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

Commercial Reprints Americas

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

Production Editor

Amber Gunn
E: 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 2019

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 2019

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

Numa época do ano em que as doenças respiratórias crônicas se expressam com elevada intensidade, obrigando à implementação de medidas preventivas nomeadamente as que permitem minimizar o risco infeccioso – das vacinas anti-infecciosas orais à vacina contra a gripe, não esquecendo a imunização contra a doença pneumocócica que será aqui objeto de investigação – neste número divulgam-se mais uma seleção de artigos editados nas revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood*.

Num artigo de revisão, Ding W e colaboradores, falam-nos duma realidade que traduz o “futuro hoje”, neste caso concretizado no tratamento de conjuntos extensivos de dados (*Big data*) aplicado à idade pediátrica. Os avanços alcançáveis, em particular na abordagem estratificada e consequentemente personalizada de doenças raras, projetam-nos para uma dimensão onde recursos e colaboração poderão permitir alcançar resultados que eram inimagináveis num passado recente.

Ainda na idade pediátrica, sabemos a elevada frequência com que ocorrem alterações ventilatórias relacionados com o sono, e a dificuldade de acesso à realização de investigações polissonográficas a nível hospitalar, indiscutivelmente o *gold standard* de abordagem. Opções de avaliação em ambulatório existem e em investigação conduzida no Reino Unido, Kingshott RN e colaboradores comprovam que os registos poligráficos cardiorrespiratórios domiciliários disponibilizam uma abordagem clinicamente aceitável para a avaliação dos distúrbios respiratórios do sono em crianças, com uma elevada taxa de sucesso e facilidade de colaboração por parte dos cuidadores.

Num artigo de colaboração europeia “Efeito da vacinação pneumocócica conjugada infantil na doença invasiva em idosos de 10 países europeus: implicações para a vacinação em adultos” discute-se a incidência global e por serotipos da doença invasiva pneumocócica (DIP) em idosos de 10 países europeus. Foram encontradas grandes reduções na DIP do serotipo PCV10/13, relacionado com o efeito da vacinação infantil, sendo estes “compensados” por aumentos na DPI não-PCV13, mas estas alterações variaram de acordo com a vacina infantil utilizada. É proposto pelos autores que a decisão sobre a vacinação pneumocócica para idosos deva considerar os efeitos indiretos dos programas de vacinação pediátricos.

E na era dos biomarcadores, a DPOC, pela sua elevada prevalência, morbidade e mortalidade, é justificadamente uma doença onde a investigação sobre a influência dos biomarcadores nos resultados clínicos se justifica. Numa revisão sistemática e meta-análise conduzida por Fermont J e colaboradores, confirma-se que prova de marcha de 6 minutos, frequência cardíaca, PCR, fibrinogénio e contagem leucocitária estarão associados a *outcomes* clínicos em doentes com DPOC estável, mas o seu valor preditivo justifica mais investigação, sendo de estimular o recurso a outras avaliações.

Numa estimulante revisão sobre o estado da arte (“Ajudar, dificultar, esconder e prejudicar: o que podemos aprender das interações entre *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* durante as infeções respiratórias?”), Dominique Hope Limoli e Lucas Hoffman levam-nos por uma viagem pelas interações microbianas nas vias aéreas de pacientes com fibrose quística, as quais podem ter implicações na abordagem e modulação infecciosa de muitas outras patologias.

E este número conclui-se com duas breves comunicações que nos chegam do Reino Unido, uma sobre a conhecida relação entre o ratio de prescrições de salbutamol versus corticoides inalados positivamente associado com as taxas de admissão hospitalar por asma e outra sobre a iniciação do tabagismo em crianças do Reino Unido, demonstrando que “cuidadores e grupo de amigos” continuam a ser importantes influenciadores na iniciação ao tabagismo infantil e, portanto, importantes alvos de intervenção.

Não podíamos terminar sem recordar a realização da 40ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica que acontecerá no Algarve de 11 a 13 de outubro, sob a presidência da estimada Dra. Elisa Pedro e subordinada ao tema Alergia: uma patologia da família ... uma família de patologias. Alergias, mais alergias, alergias mais graves... Nas nossas famílias e nas dos nossos amigos, na escola e no trabalho, no desporto e no cinema, no parque e na praia, na imprensa e nos serviços de saúde ... seja onde for, lá estão sempre a família das doenças imunoalérgicas, destacadas no Top 5 das patologias mais frequentes em todas as idades, do lactente ao idoso. E se bem sabemos que estas patologias dependem da interação entre os genes e o ambiente, então é de esperar que muito frequentemente encontremos várias pessoas alérgicas na mesma família. E estas patologias, que podem afetar vários órgãos e variar ao longo da vida, surgem frequentemente em conjunto, implicam-se, sucedem-se, evoluem... e quanto mais cedo surgem e graves são, mais complexas se tornam. Por isso diagnóstico precoce e controlo são metas a alcançar permitindo que esta família de patologias não se apodere da família alérgica. Venha participar ativamente neste momento único de ciência e partilha e, entretanto, boas leituras...

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editors
Martin Ward Platt
Rachel Agbeko

Drug Therapy Editor
Dan Hawcutt

Global Child Health Editor
Trevor Duke

Health Policy Editor
John Puntis

Images Editor
Mark Tighe

Quality Improvement Editor
Claire Lemer

Adolescent Health Editor
Dougal Hargreaves

Social Media and Archimedes Editor
Bob Phillips

Archivist and Lucina Editor
Colin Powell

Voices Editor
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Karel Allegaert
Diana Baralle
Martin Bellman
Frances Bu'lock
Ronny Cheung
David Cottrell
Louise Fleming
Georgina Hall
Peter Hoyer
Fyezah Jehan
Stephanie L  r
Vic Larcher
Daniel Lumsden
Cynthia Mollen
D G Murdoch-Eaton
Catherine Peters
Colin Powell
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Robert Tasker
Paul Turner

Guidelines for Authors and Reviewers

Full instructions are available online at <https://adc.bmj.com/pages/authors/>. Articles must be submitted electronically <https://mc.manuscriptcentral.com/adc>. Authors retain copyright but are required to grant *ADC* an exclusive licence to publish (<https://adc.bmj.com/pages/authors/>)

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
Sarah Donegan
Sara Godward
Marlous Hall
Katie Harron
Eirini Koutoumanou
Sarah Nevitt
Snehal Pinto Pereira
Deborah Ridout
Andrea Sherriff
Lesley Smith
Angie Wade

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Mark Anderson, Mark Tighe

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati, Thomas Waterfield

Learning and teaching
Debbie Murdoch-Eaton

Epilogue
Mark Tighe, Lisa Brown

Guidelines
Philippa Prentice, Emma Dyer

Picket
Giordano Perez-Gaxiola, Rebecca Dalrymple, Amanda Friend

Equipped and Equipment
Alice Roueche, Jane Runnacles

Public Health
Ronny Cheung

Research in Practice
Bob Phillips, John Apps

Medicines update
Emma McDonough, Louise Bracken



The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health



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



Don't wait to read the latest *ADC* articles

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2019

Print
 986

Online

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

Personal rates 2019

Print (includes online access at no additional cost)
 452

Online only

 203

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

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

Residents of some EC countries must pay VAT; for details, call us or visit support@bmj.com

Contact Details

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood
BMJ Publishing Group Ltd
BMA House, Tavistock Square
London, WC1H 9JR, UK
E: info.adc@bmj.com

Customer Support

For general queries and support with existing and new subscriptions:

T: +44 (0)20 7111 1105

<https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

Self-archiving and Permissions

W: bmj.com/company/products-services/permissions-and-licensing/
E: bmj.permissions@bmj.com

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Publishing Executive

James Smallbone
E: jsmallbone@bmj.com

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Supplement enquiries

E: rsands@bmj.com

Subscriptions (except USA)

For all subscription enquiries and orders

T: +44 (0)20 7111 1105

<https://adc.bmj.com/pages/subscribe/>

Display Advertising Sales – Rest of World

Sophie Fitzsimmons

T: +44 (0)20 3655 5612

E: sfzsimmons@bmj.com

<https://www.bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/>

Online Advertising Sales

Marc Clifford

T: +44 (0)20 3655 5610

E: mclifford@bmj.com

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

Display & Online Advertising Sales – North America

American Medical Communications (AMC)

T: +1 973 214 4374

E: rgordon@americanmedicalcomm

Author Reprints

BMJ Reprints Team

E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints – Rest of World

Nadia Gurney-Randall

T: +44 (0)20 8445 5825

M: 07866 262344

E: ngurneyrandall@bmj.com

Commercial Reprints – North America

Ray Thibodeau

T: +1 267 895 1758 (toll free in the USA)

T: +1 215 933 8484 (outside the USA)

E: ray.thibodeau@contentednet.com

Royal College of Paediatrics and Child Health

5–11 Theobalds Road

London WC1X 8SH

T: +44 (0)20 7092 6000

E: enquiries@rcpch.ac.uk

www.rcpch.ac.uk

For all other Archives journal contacts

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

Big data e a medicina estratificada: o que significa para as crianças?

Wen Y Ding,¹ Michael W Beresford,^{2,3} Moin A Saleem,^{1,4,5} Athimalaipet V Ramanan^{4,6}

¹Bristol Renal, Ciências Translacionais da Saúde, Bristol Medical School, Universidade de Bristol, Bristol, Reino Unido

²Instituto de Medicina Translacional, Universidade de Liverpool, Liverpool, Reino Unido

³Departamento de Reumatologia Pediátrica, NHS Foundation Trust da Alder Hey Children, Liverpool, Reino Unido

⁴Departamento de Reumatologia Pediátrica, Hospital Real de Bristol para Crianças, Hospital Universitário Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, Reino Unido

⁵Departamento de Nefrologia Pediátrica, Hospital Real de Bristol para Crianças, Hospital Universitário Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, Reino Unido

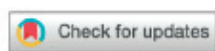
⁶ Ciências Translacionais da Saúde, Bristol Medical School, Universidade de Bristol, Bristol, Reino Unido

Correspondência para

Professor Athimalaipet V Ramanan, Departamento de Reumatologia Pediátrica, Hospital Real de Bristol para Crianças e Hospital Real Nacional para Doenças Reumáticas, Bristol BS2 8BJ, Reino Unido; avramanan@hotmail.com

MAS e AVR contribuíram igualmente.

Recebido a 2 de junho de 2018
Revisto a 28 de agosto de 2018
Aceite a 29 de agosto de 2018
Publicado inicialmente online a 28 de setembro de 2018



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Ding WY, Beresford MW, Saleem MA, et al. Arch Dis Child 2019;104:389–394.

RESUMO

A medicina estratificada em pediatria está a tornar-se cada vez mais uma realidade, à medida que melhora a nossa compreensão da patogénese da doença e que emergem novos alvos terapêuticos. Já assistimos a algum sucesso das terapêuticas direcionadas em pediatria, como na fibrose quística, para variantes dos reguladores de condução transmembranar na fibrose quística. Com o aumento da velocidade e com a redução do custo do processamento e análise de dados de registos de doenças raras, estamos cada vez mais capazes de utilizar uma abordagem de biologia de sistemas (incluindo ‘-ômicas’) para rastrear moléculas e genes de interesse nas populações. Melhorar a nossa compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à doença e como classificar os doentes de acordo, irá abrir o caminho para terapêuticas direcionadas para doentes singulares. Este artigo de revisão resumirá como o ‘big data’ e as ‘ômicas’ estão a ser utilizadas e desenvolvidas, utilizando exemplos da medicina renal pediátrica e da reumatologia, demonstrará o progresso que tem sido feito na medicina estratificada para crianças.

INTRODUÇÃO

A medicina estratificada tem como objetivo definir subgrupos distintos de doentes com base no aumento da compreensão da fisiopatologia da doença que, em última análise, permitirá adaptar o tratamento e as terapêuticas a cada doente individualmente. A medicina de precisão e a medicina personalizada às vezes são utilizadas de forma intercambiável com a medicina estratificada, mas existem algumas diferenças subtis. A medicina de precisão, além do acima mencionado, engloba a monitorização repetida de doentes para permitir o ajuste do tratamento à resposta do doente.¹ A medicina personalizada, além da estratificação biológica, tem em consideração a escolha e a participação do doente.² Atualmente, estratificamos clinicamente os doentes, geralmente a partir de critérios observacionais, de modo a gerir as suas condições, mas atualmente estamos a ficar munidos com uma riqueza de dados adicionais que poderiam fornecer-nos mais clareza e precisão através de uma abordagem de biologia de sistemas.³

Para certas doenças, como doenças renais pediátricas raras e artrite idiopática juvenil, os registos de doentes de investigação clínica (por exemplo, o *National Registry of Rare Kidney Diseases* (RaDaR),⁴ *British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Biologics Registries*^{5,6} e *Childhood Arthritis Prospective Study* (CAPS)⁷) estão bem estabelecidos no Reino Unido. Estes registos forneceram uma base de dados fenotípicos e amostras biológicas para o estudo destes distúrbios. Com a crescente acessibilidade e velocidade de processamento destas amostras e as grandes melhorias na nossa capacidade de analisar estes dados, estamos

agora bem posicionados para estratificar ainda mais os nossos doentes pediátricos para a terapêutica direcionada. O Serviço Nacional Saúde Inglês visa melhorar o diagnóstico via medicina personalizada até 2020, para melhorar as terapêuticas direcionadas até 2025.² O projeto 100 000 genomas foi lançado com o objetivo de alcançar estes objetivos para as doenças raras e para o cancro.⁸ Neste artigo, pretendemos discutir um progresso mais amplo na medicina estratificada e como esta será particularmente relevante para as doenças raras em pediatria.

DOENÇAS RARAS EM CRIANÇAS

A doença rara na Europa é definida como tendo uma prevalência inferior a 50 em cada 100 000 casos.⁹ Existem entre 5000 e 8000 doenças raras,¹⁰ que afetam entre 6% e 8% da população no total. Aproximadamente 75% das doenças raras afetam crianças, e 30% dessas crianças morrem aos 5 anos de idade. Oitenta por cento das doenças raras são consideradas como sendo de origem genética, enquanto as outras condições têm etiologias variadas, por exemplo, infecciosa, toxicológica, autoimune e certos tipos de cancro.

Atualmente a classificação das doenças raras é frequentemente observacional e não reflete necessariamente os mecanismos biológicos subjacentes. Por exemplo, na síndrome nefrótica, a classificação atual da doença é baseada na histologia e na resposta do doente aos esteroides. Este aspeto tem utilidade limitada no prognóstico e na decisão das intervenções terapêuticas apropriadas para os doentes. Com os avanços nas abordagens da biologia de sistemas (a criação de modelos computacionais e matemáticos dos sistemas biológicos complexos utilizado uma abordagem holística), a identificação de biomarcadores, ou importantes características fenotípicas de diferenciação, ajudará a estratificar os doentes de uma maneira mais significativa.

Registos de doentes

A fim de entender melhor cada doença rara específica, muitos grupos de médicos e investigadores interessados nestas doenças raras uniram-se para estabelecer registos. No Reino Unido, alguns exemplos são o *Nephrotic Syndrome Study* (NefroS),¹² a *National Unified Renal Translational Research Enterprise* (NURTURE),¹³ o *UK Juvenile-onset SLE Cohort Study and Repository*,¹⁴ *Biologics for Children with Rheumatic Diseases* (BRCD)⁵, CAPS⁷ e *Epilepsy in Infancy: Relating Phenotype to Genotype* (EPIPEG).¹⁵ Devido à raridade de cada condição, é essencial que sejam recrutados todos os doentes possíveis para garantir que temos uma boa representação de amostras biológicas para análise. Para cada estudo são recolhidos, dados fenotípicos clínicos detalhados, bem como uma variedade de amostras biológicas, em vários momentos no curso da doença. Frequentemente, esses registos possuem recolha

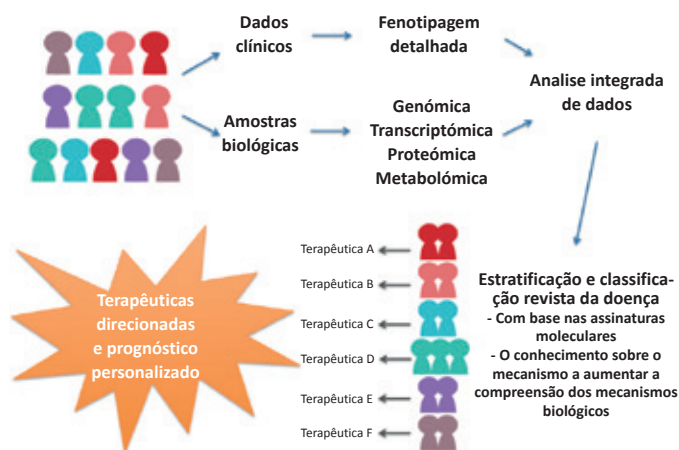


Figura 1 Abordagem estratificada da medicina. Os registros de doentes permitirão a recolha de dados fenotípicos e amostras biológicas. Estes serão processados e analisados utilizando abordagens supervisionadas e não supervisionadas, conforme apropriado. Esta análise permitirá a estratificação dos doentes em subgrupos, de acordo com sua assinatura molecular, em subgrupos mais significativos e biologicamente relevantes, abrindo caminho para ensaios clínicos direcionados para o subgrupo correto. Os doentes receberão mais terapêuticas direcionadas e informações personalizadas sobre o prognóstico.

de dados integrada nos cuidados clínicos de rotina. Estes registros produzem dados fenotípicos clínicos e biológicos ricos profundos que serão analisados para gerar critérios de diagnóstico molecular e genético que refletirão os mecanismos subjacentes da doença (figura 1). É importante que, em futuros ensaios clínicos (tanto patrocinados comercialmente como estudos iniciados pelo investigador), sejam recolhidas as amostras biológicas associadas para possibilitar estudos que procurem identificar biomarcadores para a resposta à doença ou biomarcadores associados ao desenvolvimento de efeitos secundários.

UM ABORDAGEM À BIOLOGIA DE SISTEMAS

Tradicionalmente, a ciência teve uma abordagem redutora na identificação de perturbações específicas nas vias biológicas em vários processos de doença. Embora tenha tido algum sucesso, particularmente nas alterações de um único gene, a regulação dos processos biológicos é complexa e múltipla, e é lógico que uma abordagem de biologia de sistemas mais holística seja mais bem-sucedida na identificação de critérios de diagnóstico molecular e genético. O início da doença tem geralmente fatores predisponentes e / ou desencadeantes específicos, sejam eles genéticos ou ambientais, e cada fator desencadeante pode resultar numa cascata de eventos que afetam mais do que uma rede biológica.

A capacidade de gerar grandes quantidades de dados a partir das tecnologias “ômicas” - genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica - permitirá a identificação de perturbações nas redes biológicas ao nível da biologia de sistemas. Isto devesse ao aumento da velocidade e pelo menor custo de processamento dessas amostras biológicas, e pelo avanço na bioinformática, para que possamos analisar melhor essas amostras. Simplicitermente, as diferenças ou padrões podem ser comparados entre dois ou mais estados clínicos, por exemplo, recorrência da doença *versus* ausência de recorrência, ou resposta a uma terapêutica, e essas amostras biológicas são analisadas quanto a diferenças nas moléculas (por exemplo, ARN para transcriptômica).

Hood *et al.*³ propõem ver a biologia como uma ciência da informação, que é necessária ao processar os extensos conjuntos de dados que as arquiteturas de dados tradicionais são incapazes de tratar eficientemente, também conhecidos como ‘big data’ (ver quadro 1)¹⁶ que são gerados pelas ‘ômicas’. As técnicas para analisar este *big data* geralmente envolvem a utilização de algoritmos de “*machine learning*”, utilizando a aprendizagem supervisionada ou não supervisionada (ver

Quadro 1 Glossário

Big Data	Conjuntos extensivos de dados que as arquiteturas de dados tradicionais não conseguem manipular eficientemente. As características desses conjuntos de dados incluem maior volume, variedade, velocidade e variabilidade. ¹⁶
Variantes genéticas	Utilizadas para referir a uma região específica do genoma que difere entre dois genomas. Algumas variantes resultam em efeitos fenotipicamente significativos que resultam em doença, enquanto alguns não são causadores de doenças. Variantes genéticas são clinicamente relacionadas como “benignas”, “provavelmente benignas”, “significado incerto”, “provavelmente patogênicas” e “patogênicas”. ⁵⁴
Estudo de associação genômica ampla (GWAS – Genome-wide association study)	Estudo de variantes genéticas (tipicamente PNU - polimorfismos de nucleótido único) e as suas associações com a doença. Normalmente, os PNUs são identificados utilizando <i>microarrays</i> PNU.
Mutação	Alteração permanente na sequência do ADN.
Sequenciação total do exoma (WES – whole exome sequencing)	Sequenciação total do exoma, isto é, a área de codificação da proteína do ADN que compreende cerca de 1% do genoma total.
Sequenciação total do genoma (WGS – whole genome sequencing)	Sequenciação total do genoma, incluindo regiões intrônicas.

Figura 1). As moléculas de interesse podem ser verificadas quanto à relevância estatística e biológica. Podem ser agrupadas, por exemplo, pela função dessas moléculas, para verificar se existem padrões em ‘rede’ (com base nos dados anteriores disponíveis - podem ser verificados em base de dados, por exemplo, STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*)¹⁷) para um estado de doença específico. Essas redes podem apontar para um mecanismo biológico específico que sustenta a doença, o que nos daria então pistas para a fisiopatologia da doença (figura 2). Além disso, somos capazes de testar moléculas específicas dentro das vias que podem ser marcadamente alteradas em estados de doença e, a partir delas, podemos determinar moléculas que podem, por exemplo, ter melhor especificidade e sensibilidade para prever recaídas ou atividade da doença. Utilizando métodos laboratoriais mais tradicionais, o papel dessas moléculas ou biomarcadores recém-identificados pode ser confirmado.

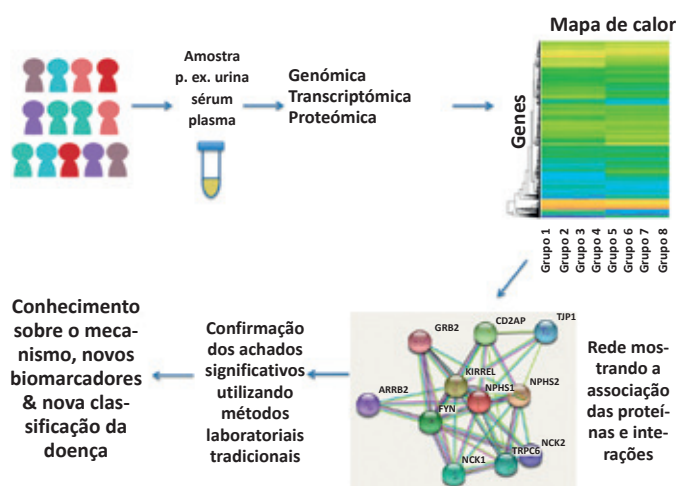


Figura 2 Uma visão geral simples do fluxo de trabalho típico envolvido no processamento de amostras usando “ômicas”. As amostras dos doentes são processadas utilizando a tecnologia “ômica”. Os dados são frequentemente apresentados através de mapas de calor após análise hierárquica de grupos. Os mapas de calor (adaptados de Stubbs *et al.* [53]) fornecem uma representação pictórica geral da regulação positiva ou negativa (neste mapa de calor particular o vermelho representa a regulação positiva e o azul representa a regulação negativa) de vários genes, por exemplo. As redes de proteínas funcionais são utilizadas para agrupar, analisar e entender o significado dos dados. As moléculas novas e relevantes de interesse são então confirmadas pelos métodos laboratoriais tradicionais. Os dados darão informação e permitirão novas classificações da doença.

Genômica

Para estudar o genoma, a maioria dos estudos dependente de *microarrays* ou do sequenciamento de Sanger. Os *microarrays* requerem conhecimento prévio das sequências genéticas, enquanto o sequenciamento de Sanger é caro e relativamente lento. Durante a última década, a genômica progrediu tremendamente devido à introdução de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS – *next generation sequencing*).¹⁸ No sequenciamento de Sanger tradicional, o ADN é desnaturado, se seguida reorganizado num *primer* selecionado e alongado pela adição de dNTPs (desoxinucleotídeos - citosina, guanina, adenosina e timina). A substituição de didesoxinucleotídeos (ddNTPs) por dNTPs por uma destas bases, por exemplo, citosina, resulta na terminação antecipada da cadeia de ADN nesse ddNTP particular. Estas cadeias de ADN encurtadas podem ser detetadas por eletroforese capilar e a posição da base na cadeia é determinada de acordo com o comprimento da cadeia. Este processo é trabalhoso e a primeira grande melhoria foi a introdução de marcadores fluorescentes nos ddNTPs, que permitiram a deteção automatizada de diferentes marcadores fluorescentes. O NGS (do qual existem vários tipos) adotou as etapas do sequenciamento Sanger - sequenciamento, eletroforese e deteção - e combinou-as num sistema baseado em *array* onde as reações são fixadas num suporte sólido numa placa.¹⁸ Milhões de reações de sequenciamento podem então ser processadas em paralelo e a deteção é automatizada. Como resultado, o NGS tem um rendimento muito maior, com maior velocidade e menores custos, mas com um aumento correspondente da taxa de erro.¹⁹ Como tal, o sequenciamento Sanger é utilizado como uma técnica estabelecida e validada para verificar de forma independente as alterações específicas de sequência descobertas pelo NGS.

O NGS para o sequenciamento do genoma completo (WGS- *whole genome sequencing*) atualmente custa aproximadamente US\$1000 por pessoa,²⁰ com o presidente-executivo da Illumina (uma das maiores empresas produtoras de tecnologias NGS), prevendo que esse custo será reduzido para US\$100 nos próximos 10 anos. Este aspeto será particularmente relevante no contexto do diagnóstico de doenças raras. Embora o custo e a velocidade do sequenciamento estejam diminuindo rapidamente, existem outras limitações nos custos de armazenamento e tratamento destas informações, bem como na análise e interpretação de tais informações.

O NGS permitiu que muitos estudos de investigação realizassem WES ou WGS (ver quadro 1). Temos assistido a muito sucesso na identificação de genes para doenças raras no nefros. Utilizando a tecnologia NGS para o WES de doentes com síndrome nefrótica resistente a esteroides, identificamos vários novos genes causadores da síndrome nefrótica resistente a esteroides, incluindo *MAGI2* e *FAT1*.^{21, 22} O que contribuiu para o desenvolvimento do painel genético disponibilizado pelos Bristol Genetic Laboratories, que inclui 70 genes para a síndrome nefrótica num período de 6 semanas.²³ Estes avanços já mudaram a prática clínica, com o teste do painel genético tornando-se padrão para qualquer doente recém-diagnosticado, o que potencialmente evita a necessidade de biópsia renal, bem como evita regimes de imunossupressão específicos.²⁴ Adicionalmente, a combinação do perfil genómico e clínico desta coorte de crianças com síndrome nefrótica resistente a corticosteroides possibilitou a estratificação dos doentes de acordo com a etiologia e facilitou a gestão apropriada de doentes individuais, por exemplo, de acordo com o elevado ou baixo risco de recorrência da doença após o transplante renal.²⁵

A farmacogenómica é um campo em que o sequenciamento é utilizado para recolher informações para o desenvolvimento, seleção e doseamento de medicamentos, bem como prever efeitos secundários.²⁶ Por exemplo, um estudo recente sobre a vasta associação genómica (ver quadro 1) em crianças com

asma descobriu uma variação genética no locus do fator D de crescimento derivado das plaquetas que aumentou o risco de supressão adrenal em resposta à terapêutica com esteróides.²⁷ Este achado possibilitará potencialmente a estratificação de risco dos doentes para monitorização mais intensiva da função adrenal, bem como encorajará, quando possível a utilização de medicamentos alternativos nestes doentes, por exemplo, antagonistas dos leucotrienos ou terapia anti-IgE.²⁷

Foi obtido um grande sucesso na fibrose quística com tratamentos direcionados para variantes específicas de fibrose quística (ver quadro 1). O ivacaftor é um potenciador da regulação da condutância transmembrana na fibrose quística (CFTR – *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) que aumenta a probabilidade de abertura do canal nas mutações na ativação CFTR.²⁸ O lumacaftor é um corretor CFTR que corrige o mau processamento e a má localização do CFTR na mutação p.Phe508del e, em combinação com o ivacaftor demonstrou reduzir as agudizações pulmonares em doentes com essa variante.²⁹ Este é o resultado final da identificação das variantes patogénicas corretas, compreensão do efeito das mutações da proteína CFTR e utilização de terapêuticas direcionadas para o corrigir. Com a crescente compreensão da genómica e da função e localização das proteínas, outras doenças raras podem aprender com a história da fibrose quística sobre os tratamentos direcionados em doenças genéticas.

Transcriptómica

A transcriptómica é o estudo do transcriptoma completo, isto é, o ARN. Este estudo é valioso ao nos dar informações sobre a codificação do ARN, isto é, o ARN que será traduzido em proteínas, e sobre o ARN não codificador, por exemplo, o pequeno ARN de interferência, microARN, que tem funções na regulação da expressão génica. Atualmente a transcriptómica é realizada através de dois métodos - *microarray* ou sequenciação de ARN (seq-ARN). Para os *microarrays*, são fixadas sondas oligoméricas numa placa, que representam a totalidade ou a maioria do transcriptoma conhecido. Transcritos marcados com fluorescência (da amostra de interesse) são aplicados na placa, ligam-se à sua sonda complementar e é medida a fluorescência resultante. Este método requer conhecimento prévio das sequências de modo a gerar sondas apropriadas, e o seu intervalo dinâmico é limitado pela mínima fluorescência detetável e a saturação da fluorescência. A seq-ARN envolve a transcrição reversa do ARN para o ADN complementar e a NGS do ADN complementar. A seq-ARN tem maior sensibilidade e intervalo dinâmico, mas a análise dos dados é também mais complexa e requer um trabalho mais intenso.³⁰ A seq-ARN também requer muito pouco ARN, e pode ser realizada em células isoladas.³¹ Este aspeto pode ser particularmente relevante para o cancro onde existe uma população heterogénea de células dentro de um tumor, e está a ser mais desenvolvida na transcriptómica espacial para visualizar a variação do transcriptoma dentro de uma amostra de biópsia tecidual.³²

Um exemplo onde a transcriptómica tem sido altamente informativa tem sido na transcriptómica de linfócitos na auto-imunidade (por exemplo, lúpus eritematoso sistémico (LES), vasculite associada ao anticorpo anti citoplasma de neutrófilo (ANCA)) e infeções crónicas em adultos.³³ Isto revelou que um padrão de exaustão das células T CD8 é preditivo da redução de recaídas da autoimunidade, mas está associado à baixa depuração da infeção crónica. Isto está inversamente correlacionado com a coestimulação dos CD4. A partir dos dados, identificaram um marcador, o *KAT2B*, que poderia ter utilidade como marcador substituto do *outcome* clínico dessas doenças.³³ Este aspeto permitirá o prognóstico da evolução clínica e também identificar possíveis alvos terapêuticos para reduzir a recidiva na doença autoimune. Da mesma forma, um estudo de referência no LES pediátrico demonstrou que os padrões das assinatu-

ras poderiam ser derivados da transcriptômica dos linfócitos de crianças utilizando perfis longitudinais.³⁴ Esta “imunomonitorização personalizada” revelou sete grupos distintos de doentes de acordo com a atividade da doença, apoiada por genótipos. Este aspeto tem implicações claras para as terapêuticas personalizadas e para o desenho de ensaios.

Proteômica

As proteínas controlam essencialmente todas as funções celulares. A proteômica permite o estudo do proteoma completo, os constituintes proteicos das células. As proteínas são quebradas enzimaticamente, por exemplo, pela tripsina em peptídeos, e estes peptídeos são separados por cromatografia líquida e detetados por espectrometria de massa de acordo com o seu tamanho e carga. A abundância de cada peptídeo pode ser medida e podem ser mapeados para a sua proteína original.

As proteínas são complexas e estão sujeitas a muitas modificações pós-translacionais que determinam a sua estrutura tridimensional, localização celular, função biológica ou se é alvo de degradação. Alguns exemplos destas modificações pós-translacionais incluem fosforilação, glicosilação, acetilação e ubiquitinação.³⁵ Estas modificações conduzem a uma alteração na massa, que pode ser detetada por espectrometria de massa. A fosfoproteômica, o estudo da fosforilação do proteoma, pode ser valiosa na identificação de eventos de fosforilação importantes na patogénese da doença.

De particular interesse é a investigação de biomarcadores no proteoma plasmático. No entanto, este aspeto mostrou-se desafiador devido à complexidade do proteoma plasmático e à sua variabilidade inerente em toda a população.³⁵ O plasma contém muitas proteínas de elevada e média abundância, enquanto os biomarcadores são mais propensos a serem proteínas de menor abundância. Este aspeto requer processamento extensivo da amostra, por exemplo, reduzindo as proteínas de elevada abundância por imunodepleção e fracionamento das amostras, o que aumenta a variabilidade e diminui o rendimento.³⁶ No entanto, as técnicas aperfeiçoadas permitem agora a deteção de um maior número de proteínas, exigindo um menor volume plasmático inicial.³⁶⁻³⁷ O complexo proteico mieloide 8/14 (S100A8/9, também conhecido como calprotectina) demonstrou ser um marcador de resposta ao tratamento em crianças com artrite idiopática juvenil e também um marcador de *flare* após a cessação do tratamento.³⁸⁻⁴⁰ As melhorias na tecnologia proteômica ajudarão na pesquisa por biomarcadores clinicamente relevantes, particularmente a partir de fluidos facilmente acessíveis, como o plasma.

Utilizando a proteômica direcionada, um estudo inovador identificou o recetor da fosfolipase A₂ tipo-M (PLA₂R) como o alvo antígeno na grande maioria da nefropatia membranosa idiopática.⁴¹ Este resultado estabeleceu a nefropatia membranosa como uma doença autoimune, na qual os anticorpos contra a PLA₂R são encontrados em aproximadamente 70% dos doentes com nefropatia membranosa idiopática. Esta descoberta contorna potencialmente a necessidade de biópsia renal em doentes de alto risco que são positivos para anticorpos contra PLA₂R e tem potencial de utilização na previsão dos *outcomes* do tratamento e na orientação do tratamento.⁴²

Metabolómica

A metabolómica é o estudo de uma gama de metabolitos e moléculas de baixo peso molecular, e é um campo ainda na sua infância. O metaboloma consiste em diversas moléculas, incluindo peptídeos, lipídios, aminoácidos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, ácidos orgânicos, vitaminas, minerais, aditivos alimentares, fármacos, toxinas, poluentes e qualquer produto químico com peso molecular inferior a 2000 daltons.⁴³ A *Human Metabolome Database* contém mais de 40 000 entradas de metabolitos anotadas.⁴³ Os métodos de deteção utilizam largamente a

cromatografia e espectrometria de massa, ou espectroscopia de ressonância magnética nuclear; mas devido à grande variedade de moléculas no metaboloma, estes protocolos não são padronizados e variam de laboratório para laboratório.⁴⁴ Clinicamente, utilizamos atualmente pequenas moléculas para diagnosticar erros inatos do metabolismo, por exemplo, fenilalanina para a fenilcetonúria. O nosso metaboloma é parcialmente dependente da exposição ambiental, por exemplo, através da microbiota intestinal e não depende apenas do nosso genoma. Algumas destas pequenas moléculas podem mudar em resposta a fatores ambientais desencadeantes, e a metabolómica pode ter utilidade no entendimento da patogénese da doença que possui importantes fatores ambientais desencadeantes.

Os trabalhos iniciais usando a metabolómica mostram que a metabolómica urinária à nascença pode ser uma ferramenta útil para identificar bebés prematuros que têm elevado risco de desenvolver doença pulmonar crónica.⁴⁵ Além disso, uma abordagem metabolómica também identificou uma assinatura metabólica no início da gravidez que poderia prever crianças pequenas para a idade gestacional.⁴⁶ Estes estudos identificaram algumas moléculas biologicamente relevantes que podem ser biomarcadores úteis, mas exigirão validação em coortes maiores.

Análise de dados: desenvolvimento de novas ferramentas

A bioinformática é essencial para a gestão de dados na biologia e medicina modernas. A bioinformática é definida como a aplicação de ferramentas de computação e análise para a captura e interpretação de dados biológicos.⁴⁷ É um campo interdisciplinar que abrange a informática, a matemática, a física e a biologia. O desafio de manipular e organizar grandes quantidades de dados e interpretá-los para identificar padrões de assinaturas que correspondem ao mecanismo e comportamento da doença é considerável. Para complementar as abordagens da bioinformática existentes, as ferramentas de aprendizagem da máquina estão cada vez mais a ser desenvolvidas e utilizadas, adaptando as inovações do mundo da inteligência artificial e da computação / matemática.

Atualmente existem vários indicadores avançados para estimar o impacto funcional da variação genética na doença humana (por exemplo, *Ensembl Variant Effect Predictor*⁴⁸). Com base em algoritmos de integração de dados da aprendizagem da máquina, foram desenvolvidas ferramentas para prever o impacto funcional de variantes de um único nucleótido, inserções curtas e exclusões de código genético e haploinsuficiência, como exemplos. Estas ferramentas usam sequência e outros tipos de dados, como dados extraídos de ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*).

A inovação adicional está a ser feita para integrar conjuntos de dados mais amplos (por exemplo, transcriptômica, epigenética). Esta inovação inclui a chamada aprendizagem não supervisionada baseada em métodos Bayesianos (estes maximizam a probabilidade do modelo de acordo com os dados). A abordagem é chamada de decomposição do processo latente (LPD),⁵⁰ e avalia a estrutura de um conjunto de dados na ausência do conhecimento do *outcome* clínico ou papel biológico (portanto, não supervisionado), e tem o benefício de ser mais objetivo. Estes são modelos de associação mista, isto é, uma amostra de dados (por exemplo, derivada de um doente) é representada como uma mistura combinável sobre estados funcionais subjacentes. Este conceito é muito importante em muitos contextos biomédicos e contrasta com a análise hierárquica de *clusters* (dendrogramas) comumente utilizada por biólogos, nos quais as amostras de dados ou genes são atribuídos exclusivamente a *clusters*. O *clustering* hierárquico restringe o número de dimensões que podem ser consideradas e restringe os genes a um *cluster*, enquanto o uso de LPD permite que muitas dimensões sejam tidas em consideração e não tem essa restrição aos genes. Assim, no contexto do cancro, por exemplo, existe frequente

heterogeneidade entre os tipos de células presentes; A LPD é capaz de modelar efetivamente os mecanismos causais subjacentes. Em trabalhos recentes, a LPD tem sido utilizada para isolar a assinatura do cancro da próstata agressivo *versus* doenças não agressivas,⁵¹ mostrando sua utilidade na previsão de *outcomes* individuais da doença.

Perspetiva futura

Temos visto algum sucesso na utilização do *big data* para desenvolver medicina estratificada em pediatria, onde os diagnósticos melhorados ajudaram a entender a patogénese da doença e a estratificar doentes para terapêuticas direcionadas. Com uma melhor compreensão das redes moleculares subjacentes à doença, seremos capazes de identificar os melhores alvos para a terapêutica e ter uma melhor compreensão dos potenciais efeitos dessas terapêuticas ao nível dos sistemas. Este conhecimento permitir-nos-á oferecer uma terapêutica individualizada para uma maior eficiência e segurança.

À medida que as tecnologias NGS avançam, já estamos a assistir à sua utilização na clínica à medida que se tornam mais acessíveis e rápidas. Por exemplo, a WGS dentro de 24 horas para recém-nascidos doentes pode tornar-se uma importante ferramenta de diagnóstico no diagnóstico de doenças genéticas. Com a identificação de outros biomarcadores que permitam a estratificação, poderemos direcionar doentes específicos para ensaios clínicos de novas terapêuticas e reduzir o número de doentes expostos aos medicamentos “errados”. Para as doenças raras, muitas vezes o número de doentes é pequeno, mas podemos basear-nos em meta-análises prévias e nas informações de *big data* para desenhar ensaios que são alimentados apropriadamente utilizando uma abordagem bayesiana.

Esta situação está a tornar-se uma realidade no Reino Unido, com dois grandes projetos pediátricos em andamento na área da medicina estratificada, baseados nos recrutamentos existentes e a decorrer de doentes para coortes específicas: a coorte NURTURE em medicina renal,¹³ e o CLUSTER Consortium: artrite infantil e a uveíte associada; estratificação através de endotipos e mecanismos para gerar benefícios.⁵² Estes visam construir e incorporar novas metodologias, juntamente com análises abrangentes de biologia de sistemas de coortes de doentes clinicamente profundamente fenotipados e acompanhados longitudinalmente. O objetivo final é a redefinição de doenças raras específicas nestas áreas, de acordo com as assinaturas moleculares.

À medida que nos tornamos capazes através de um aumento da nossa profunda compreensão dos mecanismos moleculares da doença, estaremos cada vez mais capazes de estratificar os nossos doentes, de modo que a pessoa certa receba o tratamento certo na hora certa.

Colaboradores WYD redigiu o primeiro rascunho, reviu o manuscrito e aprovou a versão final. AVR e MAS conceberam o trabalho, editaram o manuscrito e aprovaram a versão final. MWB editou o manuscrito e aprovou a versão final.

Financiamento JMJ é financiado através de Kidney Research UK Clinical Research Fellowship.

Conflitos de interesses MAS desempenha funções de consultoria externa na UCB, Retrophin e Pfizer. AVR recebeu honorários como palestrante / consultor da AbbVie, Eli Lilly, UCB e SOBI.

Consentimento do doente Não é necessário.

Proveniência e revisão por pares Comissionado; revisto externamente por pares.

REFERÊNCIAS

- Day S, Coombes RC, McGrath-Lone L, et al. Stratified, precision or personalised medicine? Cancer services in the 'real world' of a London hospital. *Sociol Health Illn* 2017;39:143–58.
- Graham E. Medicines, Diagnostics and Personalised Medicine Unit, Medical Directorate NE. IMPROVING OUTCOMES THROUGH PERSONALISED MEDICINE Working at the cutting edge of science to improve patients' lives, 2016.

- Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012;7:992–1001.
- Rare Renal. Registry (RaDaR). <http://rarerenal.org/radar-registry/> (accessed 27 Mar 2018).
- Biologics for Children with Rheumatic Diseases. <http://www.bcrdstudy.org/default.asp> (accessed 17 May 2018).
- BSR. British Society for paediatric and adolescent rheumatology etanercept registry. <https://www.rheumatology.org.uk/Knowledge/Registers/Juvenile-Idiopathic-Arthritisregister> (accessed 17 May 2018).
- Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). <https://www.caps-childdoarthritistudy.org.uk/> (accessed 17 May 2018).
- Genomics England. The 100,000 Genomes Project. <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/> (accessed 4 Apr 2018).
- Field M, Boat T. Profile of Rare Diseases. Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Washington (DC: National Academies Press (US), 2010:41–72.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - Overview - Orphan designation. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41 (accessed 27 Mar 2018).
- Great Ormond Street Hospital Children's Charity. What is a rare disease? <https://www.gosh.org/what-we-do/research/zayed-centre-research-rare-disease-children/rare-diseases/what-rare-disease> (accessed 27 Mar 2018).
- Rare Renal. NephroS Study Information. <http://rarerenal.org/clinician-information/nephrotic-syndrome-clinician-information/nephros-study/> (accessed 20 May 2018).
- NURTURE – A unique kidney biobank. <https://www.nurturebiobank.org/> (accessed 17 May 2018).
- Institute of Translational Medicine - University of Liverpool. UK JSLE Study Group. <https://www.liverpool.ac.uk/translational-medicine/research/ukjsle/> (accessed 17 May 2018).
- EPIPEG – Epilepsy in infancy: relating phenotype to genotype. <http://epipeg.co.uk/> (accessed 17 May 2018).
- NIST Big Data Public Working Group. NIST Special Publication 1500-1 - nist big data interoperability framework: volume 1, definitions. NIST Spec Publ 2015;1:32.
- STRING. functional protein association networks. <https://string-db.org>.
- Metzger ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010;11:31–46.
- Schirmer M, Ijaz UZ, D'Amore R, et al. Insight into biases and sequencing errors for amplicon sequencing with the Illumina MiSeq platform. *Nucleic Acids Res* 2015;43:e37.
- National Human Genome Research Institute (NHGRI). DNA Sequencing Costs: Data. <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/> (accessed 21 May 2018).
- Bierzynska A, Soderquest K, Dean P, et al. MAGI2 Mutations cause congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1614–21.
- Gee HY, Sadowski CE, Aggarwal PK, et al. FAT1 mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 2016;7:10822.
- Roberts E, Williams M, Watson E. Renal panel for Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS), Alport syndrome and rare inherited renal disease.
- Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, et al. Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *J Med Genet* 2017;54:795–804.
- Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int* 2017;91:937–47.
- Peero WG, Guttmacher AE. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Acad Pediatr* 2014;14:14–22.
- Hawcutt DB, Francis B, Carr DF, et al. Susceptibility to corticosteroid-induced adrenal suppression: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 2018;6.
- Yu H, Burton B, Huang CJ, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012;11:237–45.
- Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220–31.
- Lowe R, Shirley N, Bleckley M, et al. Transcriptomics technologies. *PLoS Comput Biol* 2017;13:1–23.
- Park J, Shrestha R, Qiu C, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease. *Science* 2018;360:758–63.
- Stahl PL, Salmén F, Vickovic S, et al. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics. *Science* 2016;353:78–82.
- McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, et al. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature* 2015;523:612–6.
- Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 2016;165:551–65.
- Aebbersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature* 2016;537:347–55.
- Geyer PE, Kulak NA, Pichler G, et al. Plasma proteome profiling to assess human health and disease. *Cell* 2016;165:185–95.
- Keshishian H, Burgess MW, Gillette MA, et al. Multiplexed, quantitative workflow for sensitive biomarker discovery in plasma yields novel candidates for early myocardial injury. *Mol Cell Proteomics* 2015;14:2375–93.
- Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:200.
- Gersh J, Roth J, Holzinger D, et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1991–7.
- Foell D, Wulfraat N, Wedderburn LR, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:1266.
- Beck LH, Bonogio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21.
- Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1137–9.
- Wishart DS, Jewison T, Guo AC, et al. HMDB 3.0—the human metabolome database in 2013. *Nucleic Acids Res* 2013;41:D801–7.
- Clish CB. Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015;1:a000588.
- Fanos V, Pintus MC, Lussu M, et al. Urinary metabolomics of bronchopulmonary dysplasia (BPD): preliminary data at birth suggest it is a congenital disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27 Suppl 2:39–45.
- Horgan RP, Broadhurst DI, Walsh SK, et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy. *J Proteome Res* 2011;10:3660–73.
- Bayat A, Science BA. Science, medicine, and the future: Bioinformatics. *BMJ* 2002;324:1018–22.
- McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The ensemble variant effect predictor. *Genome Biol* 2016;17:122.
- ENCODE. Encyclopedia of DNA Elements – ENCODE. <https://www.encodeproject.org/> (accessed 21 May 2018).
- Rogers S, Girolami M, Campbell C, et al. The latent process decomposition of cDNA microarray data sets. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2005;2:143–56.
- Luca BA, Brewer DS, Edwards DR, et al. DESNT: A poor prognosis category of human prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2017.
- Research - Research - Medical Research Council. <https://mrc.ukri.org/research/initiatives/stratified-medicine/research/> (accessed 20 May 2018).
- Stubbs FE, Birnie MT, Biddie SC, et al. SKOV3 cells containing a truncated ARID1a protein have a restricted genome-wide response to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol* 2018;461:226–35.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17:405–23.

Estudos cardiorrespiratório do sono no domicílio: experiência da investigação e de coortes clínicas

Ruth N Kingshott,¹ Florian Gahleitner,² Heather E Elphick,¹ Paul Gringras,³ Michael Farquhar,³ Ruth M Pickering,⁴ Jane Martin,⁵ Janine Reynolds,¹ Anna Joyce,³ Johanna C Gavlak,² Hazel J Evans,² Catherine M Hill^{2,4}

¹Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido

²Southampton Children's Hospital, Southampton University NHS Trust, Southampton, Reino Unido

³Evelina London Children's Hospital, Guys and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

⁴Faculdade de Medicina, Universidade Southampton, Southampton, Reino Unido

⁵Southampton NIHR Wellcome Trust Clinical Research Facility, Southampton, Reino Unido

Correspondência para

Dr. Ruth N Kingshott, Departamento de Medicina Respiratória Pediátrica, Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield S10 2TH, Reino Unido; ruth.kingshott@sch.nhs.uk

HJE e CMH contribuíram igualmente.

Recebido a 11 de junho de 2018
Revisto a 17 de setembro de 2018

Aceite a 24 de outubro de 2018
Publicado inicialmente online a 19 de novembro de 2018



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

Introdução Avaliar as taxas de sucesso da poligrafia cardiorrespiratória domiciliar em crianças sob investigação para distúrbios respiratórios do sono e as perspectivas dos pais sobre a utilização dos equipamentos em casa.

Desenho Estudo observacional prospetivo.

Local Sheffield, Evelina London and Southampton Children's Hospitals.

Doentes Os dados são referentes a 194 participantes da investigação com síndrome de Down, com idades compreendidas entre os 0,5 e os 5,9 anos de idade dos três centros e 61 doentes clínicos com idades compreendidas entre os 0,4 e os 19,5 anos, todos a realizar poligrafia cardiorrespiratória domiciliar incluindo movimentos respiratórios, fluxo de pressão nasal, oximetria de pulso, posição do corpo e movimentos.

Principais medições de outcomes Percentagem de estudos cardiorrespiratórios domiciliares bem-sucedidos, obtendo ≥ 4 horas de dados livres de artefactos na primeira tentativa. Relatório dos pais sobre a facilidade de utilização do equipamento e aptidão para repetir no futuro o diagnóstico no domicílio.

Resultados 143/194 (74%; IC 95% 67% a 79%) participantes da investigação e 50/61 (82%; IC 95% 71% a 90%) doentes clínicos realizaram poligrafia cardiorrespiratória domiciliar bem-sucedida na primeira tentativa. Algumas crianças precisaram de várias tentativas para alcançar um estudo bem-sucedido. No geral, isso equivale a 1,3 estudos por participante da investigação e 1,2 estudos por criança clínica. A mediana de tempo de sono livre de artefactos para estudos bem-sucedidos foi de 515 min (intervalo de 261–673) e para estudos clínicos 442 min (intervalo 291–583). Os pais de 84% das investigações e 87% dos doentes clínicos expressaram disposição para repetir a poligrafia cardiorrespiratória domiciliar no futuro. 67% dos pais da investigação acharam o equipamento “fácil ou bom” de usar, enquanto 64% dos pais dos doentes clínicos relataram que o equipamento é “fácil” ou “muito fácil”.

Conclusões A poligrafia cardiorrespiratória domiciliar disponibiliza uma abordagem aceitável para a avaliação dos distúrbios respiratórios do sono em crianças.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios respiratórios do sono, um termo abrangente para condições que resultam em perturbação da ventilação durante o sono,¹ podem ser amplamente classificados como de natureza obstrutiva ou central. A apneia obstrutiva do sono é caracterizada por colapso intermitente das vias aéreas superiores, e apneia central do sono por cessação completa e repetitiva do esforço respiratório durante o sono.

A apneia obstrutiva do sono, a causa mais comum de distúrbios respiratórios do sono, atinge o pico durante os anos pré-escolares em associação com a hipertrofia adenotonsilar e

O que já se sabe sobre este tema?

- ▶ A realização de estudos de poligrafia cardiorrespiratória do sono (PGCR) no domicílio, tem sido proposta como uma alternativa viável aos estudos realizados no hospital, mas existem poucos relatos da sua realização em crianças.
- ▶ O hospital perturba a criança, a sua família e os cuidados prestados a outras crianças.

O que este estudo vem acrescentar?

- ▶ Os pais relatam que os estudos do sono no domicílio são uma alternativa aceitável aos estudos realizados em meio hospitalar em crianças com diversas comorbilidades.
- ▶ Em média, 76% das crianças que realizaram os estudos de PGCR no domicílio foram bem-sucedidos na primeira tentativa e 87% após uma ou mais repetições do estudo.
- ▶ Enquanto o padrão para um estudo bem-sucedido foi mais de 4 horas de dados livres de artefactos, 83% dos estudos obtiveram mais de 6 horas.

novamente durante a adolescência com a obesidade. A procura por serviços de diagnóstico surgiu como resultado do aumento da compreensão de que uma vasta gama de condições pediátricas que predisõem a distúrbios respiratórios do sono.²

A investigação *gold standard* internacional para distúrbios respiratórios do sono é a polissonografia que combina sensores cardiorrespiratórios e neurofisiológicos.³ A polissonografia fornece a estimativa mais precisa de hipopneia (redução parcial no fluxo aéreo), pois estes eventos são pontuados apenas quando associados à dessaturação de oxigénio ou à excitação do electroencefalograma.⁴ Entretanto, a polissonografia não está universalmente disponível e requer considerável conhecimento técnico para implementar e interpretar.

A poligrafia cardiorrespiratória (PGCR), que exclui medições neurofisiológicas, fornece uma alternativa reconhecida para adultos⁵⁻⁷ e é cada vez mais relatada em crianças.⁸⁻¹¹ A PGCR pediátrica tem sensibilidade adequada (90,9%) e especificidade (94,1%) para o diagnóstico de sintomas clinicamente significativos de apneia obstrutiva do sono.¹² Enquanto a *task force* da

Para citar: Kingshott RN, Gahleitner F, Elphick HE, et al. Arch Dis Child 2019;104:476–481.

Sociedade Respiratória Europeia identifica a polissonografia como o método de diagnóstico preferido, reconhece a PGCR como uma alternativa onde os recursos são limitados.¹³ Como observado por uma referência no campo, “os tempos estão a mudar.”¹⁴

A introdução de dispositivos miniaturizados significa que a PGCR é agora viável em ambiente domiciliar^{15 16} e é primordial no âmbito da avaliação de formas mais eficientes de diagnosticar distúrbios respiratórios do sono¹⁷. Relatamos as lições aprendidas da investigação e da experiência clínica da PGCR domiciliar em 255 crianças com diversas comorbilidades.

MATERIAIS E MÉTODOS

Características do estudo

Local

Investigação: Os participantes foram recrutados nos *Sheffield, Evelina London e Southampton Children's Hospitals*.

Clínica: Dados de um novo serviço de PGCR domiciliar do *Southampton Children's Hospital*.

Critério de elegibilidade

Investigação: As crianças tinham um diagnóstico de síndrome de Down, tinham entre 6 meses e 6 anos de idade, não tinham realizado PGCR nos últimos 3 meses e não estavam a receber oxigénio ou ventilação não invasiva no domicílio.

Clínica: As crianças foram encaminhadas para o serviço clínico com suspeita de distúrbios respiratórios do sono ou para um estudo de titulação de ventilação. As famílias escolheram o PGCR no internamento ou domiciliar. As exclusões incluíram famílias que não percebiam inglês ou crianças que necessitavam de outras investigações realizadas no hospital em simultâneo.

Recrutamento e seleção

Investigação: As crianças foram recrutadas entre 2013 e 2015 em meio comunitário e hospitalar para reduzir o viés de seleção.¹⁹ As famílias foram ativamente encorajadas a tentar a PGCR domiciliar como cenário de eleição, se considerado apropriado pelo clínico. No entanto, se os pais expressaram uma preferência por um estudo realizado em meio hospitalar, a PGCR foi realizado com equipamento idêntico no laboratório do sono.

Clínica: As famílias elegíveis, encaminhadas para o serviço clínico, selecionaram a PGCR em regime de internamento ou domiciliar entre 2015 e 2016. Apenas os doentes clínicos que foram submetidos a PGCR domiciliar são aqui relatados.

Ética e consentimentos

O estudo de investigação foi aprovado pelo Comité Nacional de Ética em Investigação do Reino Unido (referência 13/SC/0106). Os pais forneceram consentimento por escrito em nome de seu filho. Os doentes clínicos receberam a PGCR domiciliar como um novo caminho clínico e os seus dados anonimizados foram relatados de acordo com a orientação do Departamento de Saúde do Reino Unido para a ética em investigação²⁰ como parte de uma avaliação de serviço.

Métodos

Demografia e historial médico

Investigação: Foram registados os dados relativos a idade, sexo e estado socioeconómico (idade dos pais quando deixaram o ensino em tempo integral), e os questionários de sono adequados à idade^{21 22} relataram se a criança tinha sono agitado.

Clínica: Foram registados dados sobre a idade, sexo, comorbilidades subjacentes e experiência anterior com a PGCR.

PGCR domiciliar

Os distúrbios respiratórios do sono foram avaliados, para todas as crianças, utilizando o dispositivo SOMNOtouch

(SOMNOmedics, Alemanha) que inclui: pletismografia da indutância respiratória do tórax e do abdômen; oximetria de pulso (Bluepoint) dando saturações (SpO₂), pletismografia e pulsação; fluxo de pressão nasal com sensor de ressonância integral; sensor de posição do corpo; e actimetria. Adicionalmente, para a rotina da coorte clínica foi realizada a monitorização da oximetria de pulso contemporânea (Masimo, EUA) e dióxido de carbono transcutâneo (SenTec, Suíça) e um subgrupo também teve monitorização por vídeo. Para os estudos que falharam, as famílias tiveram a oportunidade de repetir a PGCR.

Treino com o equipamento de PGCR

As famílias frequentaram o hospital numa única ocasião e aprenderam como montar e utilizar o equipamento de PGCR. Foram fornecidas instruções escritas e fotográficas. As bandas abdominais e torácicas foram medidas na criança para mais tarde minimizar os ajustes por parte dos pais. Os pais montaram o equipamento nos seus próprios filhos naquela noite em casa. Foi disponibilizado aconselhamento por telefone até às 23:00 horas. O dispositivo de PGCR foi programado para gravação automática com uma hora de início predeterminada ou foi iniciado manualmente. O equipamento foi devolvido ao hospital no dia seguinte por correio (investigação) ou pelos pais (clínica) para *download* e análise dos dados.

Registo do sono

Os pais registaram a hora a que o filho se deitou na cama, adormeceu e acordou de manhã, juntamente com a hora e a duração dos despertares noturnos.

Padrões de qualidade e análise

Poligrafia cardiorrespiratória

Encontra-se publicado um procedimento detalhado de pontuação.¹⁹ Os estudos foram pontuados manualmente por fisiologistas clínicos experientes (RNK, JCG) utilizando o *software* Domino Light (SOMNOmedics). Os registos do sono, actimetria, frequência cardíaca e padrão de respiração foram utilizados para classificar o sono e despertar a cada período de 30s. Os eventos respiratórios foram classificados de acordo com os critérios padrão de pontuação pediátrica para sensores adaptados.⁴

Taxas de sucesso da PGCR

Os estudos com ≥ 4 horas de dados de sono estimados interpretáveis e dados de parâmetros respiratórios livres de artefactos^{15,16} foram considerados bem-sucedidos.

Avaliação da poligrafia domiciliar

Investigação: O *feedback* dos pais foi solicitado 3 meses após a realização da PGCR, através de entrevista telefónica estruturada. Foi pedido aos pais que descrevessem a experiência de utilização do equipamento de PGCR domiciliar com opções de resposta: ‘fácil’, ‘bom’ ou ‘difícil’ e como se sentiriam em relação a no futuro realizar um estudo em casa com as opções de resposta: ‘contente por repetir’, ‘com dúvidas’ ou ‘descontente por repetir’.

Clínica: Os pais preencheram um formulário de avaliação do serviço no dia seguinte, relatando a facilidade de utilização do equipamento numa escala Likert de 5 pontos, de “muito fácil” a “muito difícil” e preferência pela futura localização de realização do estudo de PGCR.

Análise estatística

O *outcome* primário foi a percentagem de crianças que tiveram uma primeira PGCR bem-sucedida. O *outcome* secundário foi a aceitabilidade por parte dos cuidadores (facilidade de utilização e vontade de repetir no futuro o estudo em casa) da PGCR domiciliar. Os dados foram analisados no SPSS V.24 (IBM). As estatísticas descritivas são apresentadas. As diferenças demo-

Quadro 1 Comorbilidades associadas à saúde e ao desenvolvimento, da coorte clínica (n = 61)

	Frequência
Desenvolvimento típico com suspeita de distúrbios respiratórios do sono	14
Desenvolvimento típico com comorbilidades respiratórias (por exemplo, alveolite)	5
Desenvolvimento típico com outras comorbilidades (por exemplo, doença falciforme)	4
Síndrome de Down	9
Paralisia cerebral	8
Comorbilidades associadas à hipotonia	6
Obesidade	2
Anomalias craniofaciais	3
Outras comorbilidades neurodesenvolvimentais / neurológicas	10

gráficas entre as crianças que tiveram um estudo bem-sucedido na primeira tentativa e os que a primeira tentativa falhou foram exploradas com o χ^2 ou teste exato de Fisher para dados categóricos; a idade foi distribuída de forma não normal entre crianças clínicas e de investigação cujos estudos falharam, de modo que as diferenças entre os grupos fossem exploradas com o teste U de Mann-Whitney. Os ICs de 95% em torno das percentagens atingidas na PGCR domiciliar bem-sucedida foram calculados utilizando a análise do IC.

RESULTADOS

Característica na baseline

Investigação: Das 202 crianças com síndrome de Down, das quais as famílias consentiram a participação na investigação,¹⁹ 194 concordaram com a PGCR domiciliar. A mediana das idades (intervalo) foi de 3,0 anos (0,5 a 5,9), 53,1% eram do sexo masculino.

Clínica: Este grupo incluiu 61 doentes típicos de encaminhamento para um serviço terciário de diagnóstico respiratório. A mediana das idades (intervalo) foi de 7,8 anos (0,4 a 19,5), 55,7% eram do sexo masculino. A maioria (77%) apresentava comorbilidades (quadro 1).

Taxas de sucesso da PGCR

Investigação: 143/194 (74%; IC 95% 67% a 79%) tiveram estudos de PGCR domiciliar bem-sucedidos na primeira tentativa. Não houve diferenças entre os centros: Southampton 58/81 (72%); Sheffield 39/54 (72%); e Londres 46/59 (78%). Dos 51/194 (26%) que não foram bem-sucedidos na primeira tentativa, 31 estavam dispostos a fazer uma segunda tentativa, dos quais 25/31 (81%) tiveram sucesso. Duas famílias estavam dispostas a ter uma terceira tentativa e uma delas teve sucesso. No total, 143 + 25 + 1 = 169/194 crianças que tentaram realizar o estudo em casa conseguiram um estudo de PGCR domiciliar bem-sucedido (87%; IC 95% 82% a 91%), necessitando em média 1,3 tentativas.

Clínica: Um total de 50/61 (82%; IC 95% 71% a 90%) crianças teve estudos de PGCR domiciliar bem-sucedidos na primeira tentativa. Não houve diferenças nas taxas de sucesso entre crianças com desenvolvimento típico (78%) e crianças com desenvolvimento atípico (84%). Dos 11 estudos sem sucesso, cinco foram repetidos como PGCR em internamento, em três casos, foi tomada uma decisão clínica com base nos dados de oximetria e três foram repetidos com sucesso em casa. Portanto, no geral, 53/61 (87%; IC 95% 76% a 93%) crianças foram investigadas com sucesso em casa (requerendo uma média de 1,2 tentativas em casa para cada estudo bem-sucedido).

Razões para o insucesso dos estudos

Investigação: Os motivos incluíram falha do equipamento (15%); sensores não tolerados (30%); sensores removidos antes de serem capturadas 4 horas de dados livres de artefactos (43%); e não foi registado nenhum motivo (13%). O equipamento era novo no mercado e, com o apoio do fabricante, os problemas técnicos foram resolvidos no início do estudo.

Quadro 2A Sucesso e aceitabilidade da PGCR na primeira tentativa por características demográficas na coorte de investigação

Medição Coorte de investigação, n	Primeira tentativa bem-sucedida n=143	Primeira tentativa falhada n=51	Nível de significância
Gênero (masculino %)	50	61	P=0,466
Mediana das idades em anos (intervalo)	2,60 (0,5-5,9)	3,33 (0,6-5,9)	P=0,951
% de crianças em que um dos pais tem formação adicional > 18 anos	64,7	57,1	P=0,451
% que relataram "sono geralmente agitado" *	65,7	63,8	P=0,628
Coorte de investigação - facilidade de utilização do equipamento	n=127	n=38	
Fácil	30	7	P=0,004
Bom	61	13	
Difícil	36	18	
Coorte de investigação - A família repetiria a PGCR domiciliar?	n=122	n=37	
Contente por repetir	105	28	P=0,680
Com dúvidas	12	2	
Descontente por repetir	5	7	

* Pergunta retirada do CSHQ (Owens *et al.*²²) ou do questionário do sono infantil (Sadeh²¹) e em falta para sete crianças.

Clínica: Razões incluíram sensores não tolerados (21%); ou sensores removidos antes de serem capturadas 4 horas de dados livres de artefactos (79%).

Características das crianças com estudos bem-sucedidos na primeira tentativa

Investigação: Não houve diferenças nas taxas de sucesso com base na idade, sexo, estado socioeconómico ou se as crianças tinham geralmente sono agitado.

Clínica: As taxas de sucesso na primeira tentativa não diferiram por idade, sexo ou experiência com a PGCR. O quadro 2A e o quadro 2B ilustram os dados demográficos para os casos de sucesso e insucesso na primeira tentativa de PGCR.

Controlo de qualidade

Tempo de sono estimando

Investigação: Dos 169 estudos de PGCR domiciliar bem-sucedidos, a maioria alcançou um nível bem acima do mínimo de 4 horas (240 min) de dados livres de artefactos: mediana 515 (variação entre 261 e 673) min; 87% atingiram ≥ 6 horas de tempo de sono estimado livre de artefactos; 78% atingiram ≥ 7 horas; 62% atingiram ≥ 8 horas.

Clínica: Para os dados clínicos, a mediana da duração de dados livres de artefactos foi de 442 (variação entre 291 e 583) min; 83% atingiram ≥ 6 horas de tempo estimado de sono livre de artefactos; 60% atingiram ≥ 7 horas; 38% atingiram ≥ 8 horas.

Quadro 2B Sucesso e aceitabilidade da PGCR na primeira tentativa por características demográficas na coorte clínica

Coorte Clínica	n=50	n=11	
Sexo (% masculino)	52	73	n=0,317 NS
Mediana das idades em anos (intervalo)	8,0 (0,4-17,5)	3,5 (0,5-19,4)	n=0,373 NS
Experiência anterior com a PGCR	19 (38%)	5 (45%)	n=0,738 NS
Coorte clínica - facilidade de utilização do equipamento	n=39	n=6	
Muito fácil	9	3	n=0,071 NS
Fácil	15	2	
Bom	14	0	
Difícil	1	1	
Coorte clínica - A família prefere a PGCR domiciliar?	n=19	n=4	
Sim	16	4	n=1,000 NS
Não	3	0	

PGCR, poligrafia cardiorrespiratória; NS, não significativo.

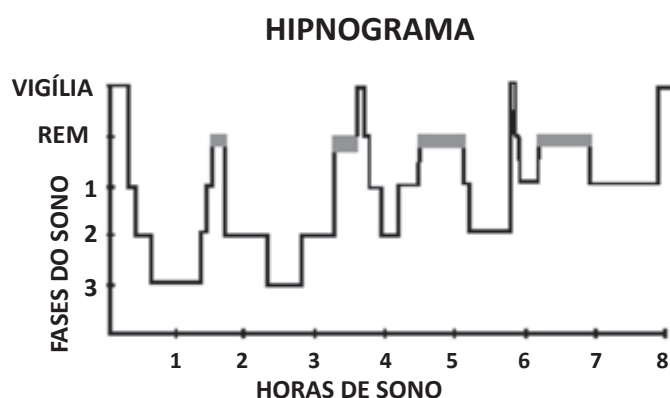


Figura 1 Hipnograma do sono. REM, movimento rápido dos olhos.

Medições de aceitabilidade

Investigação: 165 das 194 famílias (85%) foram contatadas com sucesso. Sessenta e sete por cento relataram que a experiência com a PGCR foi “fácil” ou “boa”, enquanto 33% relataram que acharam a experiência difícil. No entanto, a maioria (84%) afirmou que ficaria satisfeita por no futuro repetir a PGCR em casa. Clínica: O *feedback* de 45/61 famílias foi fornecido na manhã após a realização da PGCR antes de ser determinado o sucesso do estudo. No caso de vários estudos, apenas foi avaliado o *feedback* após o primeiro estudo. Vinte e nove dos 45 (64%) acharam o equipamento “fácil” ou “muito fácil” de usar, 31% acharam “bom” e 4% difícil. Apenas 23 famílias responderam à pergunta sobre preferências futuras. Vinte dos 23 (87%) afirmaram preferir no futuro a PGCR domiciliar.

O quadro 2A e o quadro 2B ilustram os dados de aceitabilidade para o sucesso e insucesso da primeira tentativa da PGCR.

DISCUSSÃO

Nesta grande amostra de 255 crianças, 193 (76%) realizaram um estudo cardiorrespiratório multicanal em casa bem-sucedido na primeira tentativa e 222 (87%) atingiram o sucesso quando incluímos as tentativas repetidas. No geral, para obter dados adequados foi necessária uma média de 1,2-1,3 estudos por criança realizados em casa. Estes resultados são encorajadores, particularmente porque a maioria eram crianças pequenas com síndrome de Down, que muitas vezes têm sono agitado²³ e que pode ser um desafio estudar. Estes dados sugerem que a PGCR domiciliar é viável e oferece uma opção realista para a realização de testes de diagnóstico em crianças.

Além dos fatores nacionais para reduzir a ocupação e o custo da cama, existe um argumento central para disponibilizar a PGCR, ou seja, os estudos domiciliares podem melhorar a qualidade do sono comparativamente com o hospital.^{9,24} O conhecimento da arquitetura normal do sono prediz que o sono com movimentos rápidos dos olhos (quando as crianças são particularmente vulneráveis aos distúrbios respiratórios do sono) ocorre predominantemente no final da noite (figura 1). Assim, uma noite de sono curta pode subestimar os distúrbios respiratórios do sono. Embora seja frequentemente citado um critério mínimo de 4 horas de sinais interpretáveis para relatórios de estudos de PGCR pediátrica,¹⁵ os estudos com essa duração podem não detectar distúrbios respiratórios do sono significativos no final da noite. Os nossos critérios de pontuação exigiam este período mínimo de tempo de sono para incluir apenas dados livres de artefactos. O tempo mediano estimado de sono livre de artefactos foi de 8,6 horas no grupo de investigação da síndrome de Down e de 7,4 horas no grupo clínico e, portanto, supõe-se que o sono com movimento rápido dos olhos teria sido capturado durante vários ciclos do sono.

Os estudos não foram bem-sucedidos por várias razões. A falha do equipamento foi uma característica dos primeiros estudos, pois o dispositivo SOMNOtouch estava recentemente

Caixa 1 Dicas técnicas para o sucesso dos estudos domiciliares

- ▶ Equipe qualificada familiarizada com a utilização dos equipamentos no laboratório de sono para antecipar dificuldades técnicas antes da utilização no domicílio.
- ▶ Selecione famílias que já tiveram poligrafia cardiorrespiratória no internamento (PGCR) ou as que têm um cuidador noturno para serem os primeiros a testar o equipamento.
- ▶ Crie guias de ajuda ilustrados / vídeos *online* acessíveis sobre os procedimentos de configuração.
- ▶ Meça a criança para as faixas respiratórias.
- ▶ Teste de fluxo descrito acima.
- ▶ Ligue todos os sensores ao equipamento para que fiquem no lugar antes de enviar o equipamento para a família.
- ▶ Dê às famílias a opção de configurar o dispositivo com a hora de início de gravação pré-acordada ou pressionando registrar na hora de deitar.
- ▶ Incentive os pais / cuidadores a fazer algumas verificações noturnas dos sensores.

disponível e os funcionários não tinham experiência na sua utilização. As crianças às vezes não toleravam sensores e removiam-nos durante a noite; este foi um problema particularmente para as medições do fluxo nasal. Com a experiência, a equipa instruiu os cuidadores a verificarem os sensores durante a noite e a substituir os sensores sempre que possível. Para os médicos que estão a introduzir os serviços de PGCR domiciliar, disponibilizamos recomendações práticas com base na nossa experiência que podem melhorar as taxas de sucesso (ver caixa 1).

A recusa do sensor é mais difícil de prever e resolver. Os cuidadores foram encorajados a ligar os sensores enquanto a criança estava acordada para permitir a adaptação. Em alguns casos, a ligação do sensor só foi bem-sucedida quando a criança estava a dormir. O futuro desenvolvimento de sensores integrados em roupas, superaria alguns dos problemas que levam aos artefactos de dados.

A maioria das famílias classificou a PGCR domiciliar como fácil de utilizar ou boa, e escolheria realizar a próxima PGCR em casa. Os pais das crianças investigadas cujos estudos realizados em casa falharam na primeira tentativa foram, sem surpresa, mais propensos a relatar que o equipamento era difícil de utilizar (47% vs 28%). No entanto, 76% dos participantes deste grupo também responderam que ficariam satisfeitos no futuro em repetir a PGCR em casa, deve-se notar que as taxas de resposta foram menores para os pais quando a primeira tentativa da PGCR falhou. Pesquisas adicionais poderiam esclarecer de maneira útil como as famílias poderiam ser melhor preparadas e apoiadas para alcançar estudos bem-sucedidos.

Na amostra clínica, a experiência da PGCR anterior não foi associada à aquisição bem-sucedida. A maioria das crianças investigadas com síndrome de Down era naïve para a PGCR, no entanto, estavam familiarizadas com os hospitais e a sua experiência não pode ser diretamente comparada com crianças saudáveis e com desenvolvimento normal. Poels *et al*²⁵ treinaram os cuidadores na montagem da PGCR domiciliar em 24 crianças avaliadas antes da adenotonsilectomia. Estas eram provavelmente crianças com desenvolvimento típico sem comorbilidades e taxa de sucesso do estudo foi baixa com 29%. Na nossa amostra clínica havia 14 crianças tipicamente saudáveis, em desenvolvimento, e a taxa de sucesso neste grupo na primeira tentativa foi de 86%. Embora os nossos números sejam muito baixos para tirar conclusões robustas, este resultado sugere que a experiência anterior da PGCR ou, na verdade, o ambiente hospitalar não é um pré-requisito para estudos bem-sucedidos realizados em casa.

Trabalhamos com o fabricante para adaptar o equipamento da PGCR para utilização domiciliar pediátrica, especificamente, as derivações das bandas toraco-abdominais e a cânula nasal foram personalizadas para serem mais curtas para evitar risco de entrelaçamento. Estes aspetos, além da adição de um gravador de vídeo integrado para alguns estudos clínicos que auxiliaram na pontuação dos estudos, pode, em parte, ter explicado as taxas de sucesso mais altas no grupo clínico.

Limitações e recomendações para trabalhos futuros

As famílias que participaram ou se disponibilizaram a participar na investigação ou escolheram a PGCR domiciliar no único centro clínico e tendem a estar mais motivadas do que uma coorte não seletiva. Não temos dados clínicos comparativos confiáveis sobre as famílias que escolheram a realização dos estudos em meio hospitalar para indicar a representatividade do grupo clínico. O viés de seleção limita a generalização dos nossos resultados. No entanto, em contextos clínicos, a preferência familiar é provavelmente um importante preditor de sucesso e, indiscutivelmente, a nossa coorte clínica é representativa de famílias típicas que fariam essa escolha. Estudos futuros utilizando um desenho que inclui a preferência do doente poderiam identificar características clínicas e sociodemográficas preditivas de estudos de PGCR bem-sucedidos. Além disso, os futuros estudos multicêntricos devem testar rotineiramente, em ambiente domiciliar, uma gama mais vasta de sinais pediátricos importantes, como o dióxido de carbono e o vídeo.

Os nossos dados não tentaram capturar os custos. De facto, nenhum estudo anterior avaliou os custos da PGCR pediátrica no domicílio.¹⁷ Os dados da análise de custos de estudos espanhóis realizados em adultos reportaram consideráveis poupanças nos custos com a PGCR domiciliar.⁷ Se replicado em contextos pediátricos, a PGCR domiciliar poderia oferecer eficiências significativas em termos de custo. Finalmente, e mais importante, as pesquisas futuras devem capturar as experiências e as visões da criança e do cuidador sobre a PGCR domiciliar, incluindo as suas preferências de preparação e de treino na preparação do estudo por parte do pessoal qualificado.

CONCLUSÃO

Os serviços pediátricos domiciliares têm sido há mais de meio século uma aspiração do serviço de saúde²⁷ e oferecem a vantagem de um atendimento oportuno e eficaz que minimiza a interrupção para a família.²⁸ A PGCR domiciliar mostra-se promissora como uma alternativa aos estudos de diagnóstico de rotina em doentes internados. Uma melhor experiência para as famílias, conveniência e potenciais economias de custo poderiam reduzir a carga sobre as famílias e sobre os serviços de saúde. As crianças com condições crônicas, que precisam de estudos repetidos de PGCR ao longo da vida, podem ser particularmente adequadas para essa abordagem. São necessários, urgentemente, mais estudos sobre os custos e sobre os aspetos de qualidade deste teste de diagnóstico em crescimento exponencial nos serviços de saúde nos centros de sono pediátricos em todo o Reino Unido.

Agradecimentos Investigação: Agradecemos ao UK Down Syndrome Medical Interestgroup, bem como à Down Syndrome Association pela ajuda no recrutamento de crianças para o estudo e aos pediatras de todo o Reino Unido pela ajuda no recrutamento, em particular ao Dr. Richard Tomlinson e à equipa da Exeter, por terem atuado como centro satélite de recrutamento. Mais importante ainda, agradecemos às crianças e às famílias pelo entusiasmo com que participaram. Também reconhecemos o Southampton NIHR Wellcome Trust Clinical Research Facility pelo seu apoio. Clínica: Reconhecemos a contribuição de Michelle Davies, Natasha Liddle e Paula Lowe, fisiologistas do sono que ajudaram na recolha de dados da amostra clínica no laboratório do sono do Southampton Children's Hospital.

Contribuidores RNK, HJE, CMH e FG conceptualizaram e projetaram o estudo.

CMH desenvolveu originalmente a ideia do Down Syndrome Study e HJE criou o serviço clínico da PGCR em Southampton. HEE, JR, RNK, CMH, HJE, GF, JM, PG, MF, AJ e JCG adquiriram os dados. RMP, CMH, HJE, RNK e FG analisaram e interpretaram os dados. RNK, FG, CMH e HJE elaboraram o artigo. CMH e o HJE são conjuntamente os últimos autores.

Financiamento A pesquisa relatada neste trabalho foi financiada pela Action Medical Research e pela Garfield Weston Foundation (referência de concessão 2040).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Não é necessário.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo UK National Research Ethics Committee (referência 13 / SC / 0106).

Proveniência e revisão por pares Não comissionados; revisado externamente por pares.

REFERÊNCIAS

- Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:16–30.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Working Party on Sleep Physiology and Respiratory Control Disorders in Childhood. Standards for Services for Children with Disorders of Sleep Physiology Report 2009;23–33.
- Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704–12.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 aasm manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the american academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597–619.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd Ed. Westchester: IL, 2014.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737–47.
- Corral JC, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, et al. Conventional Polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1181–90.
- Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2013;17:331–40.
- Marcus CL, Traylor J, Biggs SN, et al. Feasibility of comprehensive, unattended ambulatory polysomnography in school-aged children. *J Clin Sleep Med* 2014;10:913–8.
- Alonso Alvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, et al. [Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:318–23.
- Tan H-L, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric home sleep apnea testing. *Chest* 2015;148:1382–95.
- Alonso-Alvarez ML, Terán-Santos J, Ordaz Carbajo E, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015;147:1020–8.
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:69–94.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG. Home sleep testing for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: the times they are a changing...! *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:563–8.
- Moss D, Urschitz MS, von Bodman A, et al. Reference values for nocturnal home polysomnography in primary schoolchildren. *Pediatr Res* 2005;58:958–65.
- Urschitz MS, Brockmann PE, Schlaud M, et al. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *Eur Respir J* 2010;36:556–68.
- Corlateanu A, Covantev S, Botnaru V, et al. To sleep, or not to sleep - that is the question, for polysomnography. *Breathe* 2017;13:137–40.
- Mendonça F, Mostafa SS, Ravelo-García AG, et al. Devices for home detection of obstructive sleep apnea: A review. *Sleep Med Rev* 2018;41:149–60.
- Hill CM, Evans HJ, Elphick H, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. *Sleep Med* 2016;27:28:99–106.
- Governance arrangements for research ethics committees: a harmonised edition. Department of Health. UK Crown Copyright 2011.
- Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample. *Pediatrics* 2004;113:e570–e577.
- Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep* 2000;23:1–9.
- Fernandez F, Nyhuis CC, Anand P, et al. Young children with Down syndrome show normal development of circadian rhythms, but poor sleep efficiency: a cross-sectional study across the first 60 months of life. *Sleep Med* 2017;33:134–44.
- Banhiran W, Chotnaitwattarakul W, Chongkolwatana C, et al. Home-based diagnosis of obstructive sleep apnea by polysomnography type 2: accuracy, reliability, and feasibility. *Sleep Breath* 2014;18:817–23.
- Poels PJ, Schilder AG, van den Berg S, et al. Evaluation of a new device for home cardiorespiratory recording in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1281–4.
- Alonso Alvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, et al. [Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome: analysis of costs]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:22–8.
- in para 29, House of Commons Health Committee. Health services for children and young people in the community: home and school. Third Report Session 1996–1997.
- Getting the right start: National service framework for children: Standard for hospital services. Department of Health 2003.

ARTIGO ORIGINAL

Efeito da vacinação pneumocócica conjugada infantil na doença invasiva em idosos de 10 países europeus: implicações para a vacinação em adultos

Germaine Hanquet,^{1,2} Pavla Krizova,³ Palle Valentiner-Branth,⁴ Shamez N Ladhani,⁵ J Pekka Nuorti,^{6,7} Agnes Lepoutre,⁸ Jolita Mereckiene,⁹ Mirjam Knol,¹⁰ Brita A Winje,¹¹ Pilar Ciruela,^{12,13} Maria Ordobas,¹⁴ Marcela Guevara,^{13,15} Eisin McDonald,¹⁶ Eva Morfeldt,¹⁷ Jana Kozakova,³ Hans-Christian Slotved,⁴ Norman K Fry,⁵ Hanna Rinta-Kokko,⁶ Emmanuelle Varon,¹⁸ Mary Corcoran,¹⁹ Arie van der Ende,²⁰ Didrik F Vestheim,¹¹ Carmen Munoz-Almagro,^{13,21} Pello Latasa,¹⁴ Jesus Castilla,^{13,15} Andrew Smith,²² Birgitta Henriques-Normark,^{17,23,24} Robert Whittaker,²⁵ Lucia Pastore Celentano,²⁵ Camelia Savulescu,¹ em representação do SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group

Para afiliações numeradas, consulte o fim do artigo.

Correspondência para

Dr Germaine Hanquet,
Departamento de Epidemiologia,
EpiConcept, Paris 75012, França;
ghanquet@skynet.be

Recebido a 14 de março de 2018
Revisto a 31 de julho de 2018
Aceite a 20 de agosto de 2018
Publicado inicialmente online a
24 de outubro de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212585>



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. A reutilização é permitida sob a CC BY-NC. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al. Thorax 2019;74:473–482.

RESUMO

Enquadramento As vacinas pneumocócicas conjugadas (PCVs) têm o potencial de prevenir a doença pneumocócica através de proteção direta e indireta. Este estudo europeu multicêntrico estimou os efeitos indiretos dos programas de 5 anos de PCV10 e/ou PCV13 na doença pneumocócica invasiva (DPI) em idosos em 13 centros de 10 países europeus, para apoiar a tomada de decisões sobre as políticas de vacinação contra o pneumococo.

Métodos Para cada centro, calculamos os ratios das taxas de incidência de DPI (IRR) em pessoas com idade ≥65 anos por serotipo para cada PCV10/13 por ano (2011–2015) em comparação com 2009 (pré-PCV10/13). Calculamos o IRR agrupado e o IC 95% utilizando a meta-análise de efeitos aleatórios e o efeito da PCV10/13 como $(1-IRR) \times 100$.

Resultados Após cinco anos de PCV10/13, a incidência de DPI causada por todos os tipos, serotipos da PCV7 e adicionais da PCV13, diminuiu 9% (IC 95% –4% a 19%), 77% (IC 95% 67% a 84%) e 38% (IC 95% 19% a 53%), respetivamente, enquanto a incidência de serotipos não-PCV13 aumentou 63% (IC 95% 39% a 91%). A incidência dos serotipos incluídos na PCV13 e não na PCV10 diminuiu 37% (IC 95% 22% a 50%) em seis centros que utilizavam a PCV13 e aumentou em 50% (IC 95% –8% a 146%) nos quatro centros que utilizavam a PCV10 (individualmente ou com a PCV13). Em 2015, os serotipos da PCV13 representaram 20–29% e 32–53% dos casos de DPI nos centros onde se utilizava PCV13 e PCV10, respetivamente.

Conclusão A incidência global de DPI em idosos diminuiu moderadamente após cinco anos de utilização de PCV10/13 infantil em 13 centros europeus. Grandes declínios na DPI do serotipo PCV10/13, devido ao efeito indireto da vacinação infantil, foram contrabalançados por aumentos na DPI não-PCV13, mas estes declínios variaram de acordo com a vacina infantil utilizada. A tomada de decisão sobre a vacinação pneumocócica para idosos deve considerar os efeitos indiretos dos programas infantis de PCV. É imperativo a monitorização contínua da epidemiologia da DPI.

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pneumoniae* está associado a morbilidade e mortalidade significativas em idosos. A forma mais grave, a doença pneumo-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Este estudo avalia o efeito indireto de 5 anos de programas de PCV10 e/ou PCV13 infantis na doença pneumocócica invasiva (DPI) em idosos de 10 países europeus, utilizando a mesma metodologia.

Que conclusão foi alcançada?

► Estudos anteriores realizados em países isoladamente e utilizando metodologias diferentes apresentaram resultados divergentes em termos de benefício geral (incidência de DPI) e de doença de substituição de serotipos.

Porque vale a pena ler este artigo?

► O nosso estudo revela que o efeito sobre a DPI em idosos difere de acordo com a PCV utilizada no programa infantil e destaca o aumento contínuo dos serotipos não-PCV13; estes achados são importantes quando se tomam decisões sobre a política de vacinação antipneumocócica para idosos.

cócica invasiva (DPI), inclui pneumonia bacteriana, meningite e septicémia.^{1,2} Em estudos europeus recentes, a incidência anual de DPI em pessoas com idade ≥65 anos variou entre 10 e 70 por 100.000.^{1–5} As vacinas conjugadas pneumocócicas que cobrem os serotipos 10 (PCV10) e 13 (PCV13) (quadro 1) substituíram progressivamente a vacina 7-valente (PCV7) no calendário de vacinação infantil da maioria dos países europeus durante 2010 ou 2011. As políticas de vacinação da PCV são heterogêneas entre os países. Em 2014, entre 17 países da Europa Ocidental, apenas oito utilizavam a PCV13, quatro utilizavam apenas a PCV10 e cinco utilizavam as duas vacinas no programa de vacinação infantil.⁶ A PCV13 também foi aprovada em adultos para a prevenção da DPI desde 2011 e em 2015 a indicação foi estendida para a pneumonia pneumocócica.⁷

Quadro 1 Categorias de serotipos causadores de doença pneumocócica invasiva de acordo com os serotipos das vacinas

Categorias de serotipos	Serotipos
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F
PCV13 não 7 (na PCV13 e não na PCV7)	1, 3, 5, 6A 7F e 19A
PCV10 não 7 (na PCV10 e não na PCV7)	1, 5 e 7F
PCV13 não 10 (na PCV13 e não na PCV10)	3, 6A e 19A
Não-PCV13 (qualquer que não na PCV13)	Qualquer serotipo que não esteja na PCV13
PPV23 não 13 (na PPV23 e não na PCV13)	2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F
Não vacinação (não na PCV13 nem na PPV23)	Qualquer serotipo que não esteja na PCV13 e nem na PPV23

A vacinação com a PCV na infância pode ter um efeito indireto sobre os grupos populacionais não vacinados, especialmente nos idosos (nos quais a incidência de DPI é muito elevada), através de uma redução do transporte de serotipos vacinais pelas crianças vacinadas, com subsequente redução da circulação e transmissão em todas as faixas etárias. No entanto, este efeito indireto também é responsável por um aumento nos serotipos não-PCV, chamado de substituição de serotipo. De facto, após a introdução da PCV7, o declínio na DPI devido ao serotipo da PCV7 foi parcialmente contrabalançado pela substituição por serotipos não PCV7. Alguns países também relataram recentemente um efeito indireto em adultos com idade ≥ 65 anos, 3-4 anos após a PCV10/13 ter substituído a PCV7 no programa de vacinação infantil.⁸⁻¹² A redução na incidência geral de DPI após cada introdução de PCV é geralmente limitada (< 25%) por causa da doença do serotipo de substituição, mas a sua extensão não é clara devido aos grandes intervalos de confiança.⁸⁻¹²

Alguns países com programas estabelecidos de PCV10/13 infantil estão atualmente a considerar a possibilidade de introduzir a vacinação com a PCV13 em pessoas idosas. Uma questão-chave, é portanto, qual o valor adicional que este programa pode oferecer sobre o efeito indireto de um programa de PCV10/13 infantil. Em idosos, a vacina polissacarídica 23-valente (PPV23) visa proteger contra 12 serotipos da PCV13 e 11 serotipos adicionais não-PCV13, mas a sua eficácia contra a doença pneumocócica nessa faixa etária permanece controversa.^{13 14}

O SpIDnet e o I-MOVE+ são projetos europeus complementares de vigilância multicêntrica financiados pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (CEPCD) e pela

Comissão Europeia desde 2012 e 2015, respetivamente, para monitorizar o impacto e a eficácia dos programas de PCV na Europa. Em 2015, o SpIDnet e o I-MOVE+ recolheram dados de DPI em adultos de 13 centros em 10 países: República Checa, Dinamarca, Inglaterra e País de Gales, Finlândia, França, Irlanda, Países Baixos, Noruega, Escócia, Suécia e Madrid, Catalunha e Regiões de Navarra da Espanha. A PCV7 foi introduzida no calendário da vacinação infantil (2001–2009) em todos os centros exceto na Finlândia e substituída em 2010–2011 pela PCV13 universal (seis centros), pela PCV10 universal (dois centros) ou ambas PCV10 e PCV13 (cinco centros, dois com a universal e três com a PCV10/13 não universal), sem vacinação de recuperação. Na época deste estudo (2016), nenhum dos centros recomendava rotineiramente a PCV13 para todos os idosos. Nove centros recomendaram a PPV23 para este grupo etário; a adesão à PPV23 variou entre 15% e 70% (quadro 2). Cinco centros recomendaram a PCV13 para os grupos de risco, juntamente com a PPV23.

Estimamos o efeito indireto do programa da PCV10/13 infantil na DPI em adultos com idade ≥ 65 anos (aqui referidos como 'idosos') nestes 13 centros durante os primeiros 5 anos de utilização da PCV10/13, a fim de apoiar na decisão da política de vacinas pneumocócicas para idosos em toda a Europa.

MÉTODOS

Sistemas de vigilância da DPI e fontes de dados

Os 13 centros do estudo realizam vigilância da DPI com base na população, com confirmação laboratorial e serotipagem dos isolados de pneumococos invasivos de casos residentes na área de adoção. Em 2015, a notificação de casos de DPI foi obrigatória em 11 centros e voluntária em dois centros. Os casos de DPI foram definidos de acordo com a definição de caso do ECDC de 2012.¹⁵ Foram recolhidos dados agregados de cada centro de vigilância por ano civil e por serotipos. Todos os casos identificados pela vigilância foram incluídos na análise.

Os laboratórios de referência nos respetivos centros de vigilância utilizaram a reação capsular com anti-soros específicos (reação de Quellung) ou PCR para a serotipagem. Os serotipos 6A e 6C foram diferenciados através de PCR, Quellung ou aglutinação em látex com anti-soros específicos, em todos os centros. Os laboratórios nacionais de referência participaram nos programas externos de qualidade organizados pelo ECDC durante

Quadro 2 Programa de vacinação, dimensão da população, proporção de casos de doença invasiva pneumocócica (DPI) serotipados e número de casos de DPI por ano entre idosos com idade ≥ 65 anos por centro: SpIDnet / I-MOVE+ estudo multicêntrico

Centro	Vacina utilizada (adoção) em 2015		População ≥ 65 anos		% casos digitados††		Número de casos ajustado* por ano						
	Em bebés	Em idosos (qualquer)	2015	2015	2015	2015	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
CZ	U, PCV10 / PCV13 (71%) †	PPV23 (ND)	1 932 412	93%	151	139	134	142	183	157	191		
DK	U, PCV13 (94%)	PPV23 (11%), PCV13 (3%)	1 072 422	94%	569	539	540	544	475	483	560		
EW	U, PCV13 (94%)	PPV23 (70%) 11 000 000 96%	11 000 000	96%	2380	2378	2158	2189	2138	2187	2739		
FI	U, PCV10 (94%)	Grupos de risco (PPV23 <5%)	1 123 103	99%	295	304	297	342	319	355	427		
FR	U, PCV13 (94%)	Grupos de risco (PPV23 8%) 9 209 601 ND ‡	9 209 601	NA	2539	2410	2396	2258	1881	1640	1820		
IE	U, PCV13 (93%)	PPV23 (36%)§; Grupos de risco da PCV13¶	606 011	88%	156	147	160	177	171	168	189		
NL	U, PCV10 (94%)	Grupos de risco	751 921	100%	331	303	334	360	377	313	402		
NO	U, PCV13 (93%)	PPV23 (15%)	834 302	99%	381	390	381	327	307	311	312		
SC	U, PCV13 (97%)	PPV23 (69%)	982 998	89%	219	255	218	238	285	221	313		
SE	U, PCV10 / PCV13 (97%)†	Grupos de risco	1 912 884	95%	866	819	743	832	789	747	787		
CAT	PCV10 / PCV13 (78%)	PPV23 (60%)	1 361 617	90%	490	456	344	413	451	388	449		
MAD	PCV10 / PCV13 (77%)§	PPV23 (60%)	1 079 912	91%	192	174	184	190	183	238	254		
NAV	(PCV10) PCV13 (81%)**	PPV23 (57%)	121 236	90%	30	22	33	34	26	25	30		
Todos	NR	NR	31 988 419	95%	8599	8336	7922	8046	7585	7233	8473		

* Ajustado pela sensibilidade do sistema de vigilância.

† A PCV10 e a PCV13 são utilizadas em proporções semelhantes nesses centros.

‡ Não calculado visto serem utilizados dois conjuntos de dados diferentes (sem reconciliação de caso).

§ 2013.

¶ A partir de agosto de 2015.

** A PCV13 foi utilizada quase exclusivamente visto a adoção da PCV10 em crianças com idade <2 anos ser <1% desde 2012.

†† O número de casos serotipados dividido por todos os casos relatados neste centro em 2015.

CAT, Catalunha; CZ, República Checa; DK, Dinamarca; EW, Inglaterra e País de Gales; FI, Finlândia; FR, França; IE, Irlanda; MAD, Madrid; NAV, Navarra; NL, Países Baixos; NOR, Noruega; ND, não disponível; NR, não relevante; SC, Escócia; SE, Suécia; U, programa universal.

2010-2014. Os serotipos que causam DPI foram classificados em categorias de acordo com o serotipo das vacinas (ver quadro 1).

Análise de dados

Medimos o efeito indireto do programa de vacinação PCV10/13 infantil em idosos, através da comparação da taxa de incidência nessa faixa etária dentro de uma população com um programa estabelecido de PCV10/13 infantil com a taxa de incidência na mesma faixa etária no período pré-PCV10/13.^{16,17} O período pré-vacina representa a população de referência (sem um programa de rotina da PCV10/13) em cada centro.

Para cada centro, contabilizamos a falta de dados de serotipo assumindo a mesma distribuição de serotipo em casos com e sem informações de serotipo, por ano de calendário. Para três centros que relataram uma alteração na sensibilidade da vigilância durante o período de vigilância, ajustamos o número de casos relatados à sensibilidade para cada período, conforme descrito noutras publicações.¹⁸⁻²⁰ Calculamos as taxas de incidência anual por centro e por serotipo, dividindo o número de casos ajustados pelos dados de serotipagem em falta e subnotificação pela respectiva população de origem.

Para cada centro, comparamos a incidência da DPI em pessoas com idade ≥ 65 anos antes e após a introdução da PCV10/13 infantil. Calculamos os ratios das taxas de incidência (IRR) específicas do centro entre 2009 e cada um dos anos da PCV10/13 (2011 a 2015) por categoria de serotipo. Como a disponibilidade de dados e o número de anos após a introdução da PCV7 variou entre os centros no período pré-PCV10/13, selecionamos 2009 como o período de pré-vacinação, por ser o último ano pré-PCV10/13 comum a todos os centros. Realizamos a análise de sensibilidade utilizando a incidência média durante os anos da PCV7 como o período pré-PCV10/13 (e 2005-2008 para a Finlândia). Consideramos 2010 como um ano de transição porque a PCV13/10 ficou disponível pouco antes ou durante esse ano.

Calculamos o IRR combinado e o IC 95% por categoria de serotipo e ano utilizando a meta-análise de efeitos aleatórios, pois assumimos que o verdadeiro efeito indireto poderia variar entre os centros.²¹ Também realizamos análises agrupadas estratificadas pela vacina infantil utilizada. Avaliamos a heterogeneidade estatística estimando a variância entre estudos usando o tau-quadrado (τ^2), que é menos dependente do número de centros e da precisão das estimativas do centro do que outras medidas de heterogeneidade.²² A heterogeneidade entre os estudos foi considerada baixa se $\tau^2 < 0,2$, bastante razoável para τ^2 entre 0,2 e 0,5 e razoavelmente elevada para $\tau^2 > 0,5$ e $< 1,0$.²³ O efeito indireto da PCV na DPI em idosos foi expresso como a variação na incidência em percentagem ($(1 - \text{IRR}) \times 100$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o STATA 12.0 (StataCorp, Texas, EUA).

RESULTADOS

Em 2015, os 13 centros cobriram cerca de 32 milhões de adultos com idade ≥ 65 anos (quadro 2). A adoção da PCV no programa infantil ultrapassou 93% em 9/10 centros com vacinação universal, e variou entre 77% e 81% nos três centros com vacinação não universal. Foi relatado um total de 56194 casos de DPI entre pessoas com idade ≥ 65 anos durante 2009-2015. No geral, a serotipagem foi realizada para 92% dos isolados de pneumococos invasivos, excluindo em França, onde a incidência e a distribuição do serotipo são relatadas através de dois sistemas diferentes, sem reconciliação de caso,¹⁹ e a taxa de serotipagem não pode ser calculada. A taxa de serotipagem variou entre 91% e 95% ao ano (para todos os centros) e entre 88% e 100% em todos os centros (para todos os anos).

Alteração na incidência de DPI

No período pré-PCV10/13, as taxas de incidência globais de DPI variaram por centro (figura 1), com taxas mais elevadas nos países nórdicos e nos Países Baixos. Com base nas estima-

tivas pontuais, as taxas de incidência de DPI diminuíram de 2009 para 2014 em 11/13 centros e aumentaram de 2014 para 2015 em 12/13 centros (IC 95% à volta do IRR, incluindo 1 em 7/12 centros), superando as taxas de 2009 em 4/13 centros (IC 95% à volta do IRR incluindo 1 em dois centros, figura 2A). A análise conjunta estimou um declínio global de 9% (IC 95% -4% a 19%) na incidência de DPI em 2015 em comparação com 2009 (período pré-PCV10/13, figura 3A, quadro 3).

A incidência estimada pontual do serotipo IPV da PCV7 diminuiu em todos os centros, exceto um (figura 2B). A análise conjunta indicou um declínio progressivo na incidência, atingindo 77% (IC 95% 67% a 84%) em 2015, em comparação com 2009 (figura 3A, quadro 3). A incidência de DPI do serotipo PCV13 não 7 diminuiu em 11/13 centros durante o mesmo período, com um declínio estimado de 38% (IC 95% 19% a 53%) em 2015 (figura 3A, quadro 3). A incidência de DPI do serotipo PCV10 não 7 diminuiu em todos os centros (figura 2C), chegando a um declínio de 73% (IC 95% 59% a -82%) até 2015 na análise combinada (figura 3B, quadro 3). As alterações na incidência de DPI do serotipo PCV13 não 10 variaram por centro; o IRR específico do centro variou entre 0,4 e 2,9 em 2015 em comparação com 2009 (figura 2D). A análise conjunta mostrou um declínio na incidência de DPI do serotipo PCV13 não 10 até 2014, seguido por um aumento em 2015 (figura 3B) com base em estimativas pontuais, embora com uma sobreposição do IC 95% à volta do IRR. O IRR agrupado para a DPI do serotipo 3 oscilou por volta de 1 durante o período da PCV10/13 (figura 3B, quadro 3). A incidência da DPI devido ao serotipo 19A diminuiu com o tempo, mas com grandes intervalos de confiança (figura 3B, quadro 3). Quando foi utilizado o período médio da PCV7 como o período pré-vacinação em vez do ano de 2009, foram observados padrões semelhantes com um declínio de 11% (IC 95% 0% a 21%) na DPI global, 83% (IC 95% 73% a 89%) nos serotipos da PCV7 e 33% (IC 95% 11% a 50%) na incidência da DPI do serotipo da PCV13 não 7 até 2015.

A estimativa da incidência pontual da DPI do serotipo não PCV13 aumentou em 12/13 centros durante o período da PCV10/13 (figura 2E), com um aumento conjunto de 63% (IC 95% 39% a 92%) em 2015 (figura 3A). O IRR combinado foi semelhante para os 11 serotipos não PCV13 incluídos na PPV23 (PPV23 não 13) (IRR 1,53, 1,39-1,68) e os serotipos não vacinais (1,78, 1,41-2,24; figura 3C).

Alterações na incidência de acordo com a vacinação infantil

Comparamos o IRR agrupado para seis centros com PCV13 universal com os de quatro centros com PCV10 universal, utilizamos exclusivamente (dois centros) ou em proporção semelhante com a PCV13 (dois centros) (figura 4). De 2009 a 2015, a incidência geral de DPI diminuiu em 14% nos centros da PCV13 (IC 95% -4% a 30%) e em 1% (-21% a 18%) nos centros da PCV10. A DPI devido aos serotipos da PCV7 e da PCV10 não 7 diminuiu em ambos os grupos em 85% (IC 95% 82% a 88%) e 77% (IC 95% 60% a 86%) nos centros da PCV13 e em 78% (IC 95% 57 a 89%) e 53% (IC 95% 24% a 71%) nos centros que utilizam a PCV10, respetivamente. A DPI devido aos serotipos PCV13 não 10 diminuiu em 37% (IC 95% 22% a 49%) nos centros da PCV13 e aumentou em 50% (IC 95% -8% a 146%) nos centros que utilizaram a PCV10. No geral, a DPI do serotipo PCV13 não 7 diminuiu 51% (IC 95% 39% a 61%) nos centros da PCV13 e aumentou 19% (IC 95% -26% a 90%) nos centros da PCV10, embora com sobreposição do IC 95%. A incidência da DPI devida ao serotipo 19A diminuiu em 47% (IC 95% 38% a 61%) nos centros da PCV13 e aumentou em 174% (IC 95% 51% a 399%) nos centros da PCV10, com os maiores aumentos observados em 2015. A incidência de DPI do serotipo 3 oscilou nos dois grupos, mas diminuiu nos primeiros 4 anos entre os centros da PCV13 e tendeu a aumentar nos centros

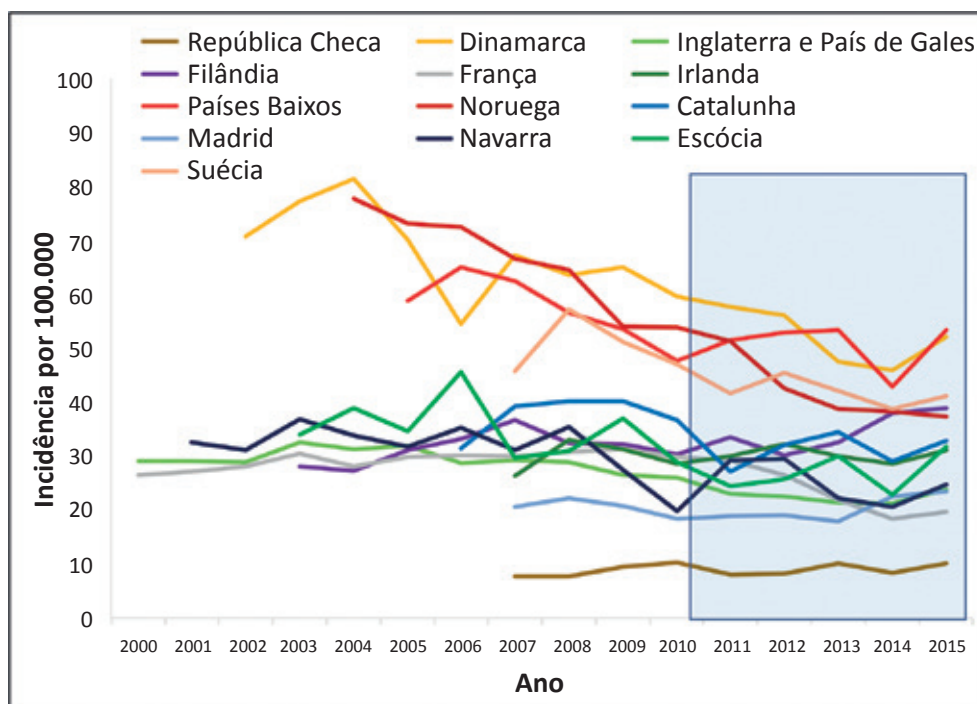


Figura 1 Incidência geral de doença pneumocócica invasiva por centro e por ano em pessoas com idade ≥ 65 anos no período de 2000 a 2015: estudo multicêntrico SplDnet / IMOVE+.

da PCV10. A DPI do tipo não PCV13 apresentou tendências semelhantes em ambos os grupos.

Distribuição dos serotipos entre os casos de DPI em idosos durante 2015

Em 2015, os serotipos da PCV7 representaram $<20\%$ de todos os casos de DPI em idosos em cada centro (figura 5), com um intervalo de 2-4% nos centros da PCV13, 6-16% nos centros que utilizavam a PCV10 e 10-19% em os quatro centros com vacinação limitada com PCV7 (nenhum adoção ou mediana $\leq 60\%$) antes da introdução da PCV10/13 (ou seja, Catalunha, Navarra, República Checa e Finlândia). Observe-se que Madrid teve a vacinação universal com a PCV7 entre 2007 e 2010 (adoção da vacina $> 90\%$), substituída pela vacina universal PCV13 até maio de 2012. Os serotipos PCV10 não 7 foram responsáveis por $\leq 5\%$ dos casos de DPI em todos os centros, exceto um. Os serotipos PCV13 não 10 causaram 11-23% dos casos de DPI nos centros da PCV13 e 20-36% nos centros da PCV10. No total, os serotipos da PCV13 representaram 20-29% dos casos de DPI nos centros da PCV13 e 32-53% nos centros que utilizaram a PCV10. Os serotipos PPV23 não 13 foram responsáveis por 37-54% e 22-46% dos casos de DPI nos centros da PCV13 e da PCV10, respectivamente.

Teste de heterogeneidade

Com base no τ^2 , a heterogeneidade entre os estudos foi baixa ou bastante razoável em todas as análises agrupadas ($\tau^2 < 0,5$), exceto para o serotipo 19A em todos os centros ($\tau^2 = 0,5$ em 2015). A heterogeneidade foi baixa ($\tau^2 < 0,2$) em 90% das análises por política de vacinação e bastante razoável ($\tau^2 = 0,2-0,5$) nos 10% restantes.

DISCUSSÃO

A nossa análise conjunta de 13 centros de 10 países europeus identificou um grande efeito indireto dos programas de PCV infantis na DPI entre idosos, com a DPI sendo causada por serotipos da PCV7 e da PCV10 diminuindo em mais de 70% após cinco anos de PCV10/13 em comparação com o período pré PCV10/13. Os três serotipos incluídos na PCV13 e não na PCV10 diminuíram moderadamente (20%), mas as

tendências diferiram por centro de acordo com o programa de vacinação infantil incluir a PCV10 ou a PCV13 em centros individuais. A incidência de DPI devido a serotipos não PCV13 aumentou em 63%, restringindo as alterações gerais na incidência de DPI a um declínio de 9%, embora com intervalos de confiança grandes, após 5 anos do programa de PCV10/13 infantil.

O aumento anual na incidência de serotipos não PCV13 durante os cinco anos de PCV10/13, sugerindo a substituição do serotipo na doença, é consistente com os relatos europeus recentes de outros centros durante pelo menos quatro anos de PCV10/13 e contraria os declínios acentuados na incidência de DPI do serotipo da vacina, restringindo assim os benefícios gerais do programa infantil sobre a DPI em idosos. Na Itália e na Alemanha, a incidência ou o número de casos relatados em adultos com idade ≥ 65 anos tenderam a aumentar durante o período da PCV13.²⁴ Em contraste, nos EUA, a incidência de DPI não-PCV13 não aumentou nos idosos após 3 anos do programa da PCV13 infantil.¹² As diferenças nas metodologias de vigilância, nas definições de casos e nas práticas clínicas, como observado desde a era da PCV7, juntamente com o menor intervalo de vigilância no estudo americano, podem explicar, pelo menos parcialmente, esta diferença.^{26,27}

A incidência de DPI do serotipo PCV7 diminuiu substancialmente. Até 2015, estes serotipos representavam $<5\%$ dos casos de DPI entre os idosos nos centros onde a PCV13 universal substituiu a vacinação com a PCV7. No entanto, nos países onde a utilização da PCV7 era nula ou limitada antes da introdução da PCV13, os serotipos PCV7 foram responsáveis por 10 a 19% dos casos de DPI entre os idosos em 2015.

Identificamos diferenças importantes nos efeitos indiretos de acordo com a PCV utilizada no programa infantil. Após 5 anos, o declínio da estimativa pontual da DPI global entre idosos foi maior nos seis centros com vacinação universal com a PCV13 em comparação com os quatro centros com a PCV10 universal, utilizada em exclusivo ou em proporções iguais com a PCV13, embora com intervalos de confiança grandes. Esta diferença deveu-se em parte aos serotipos PCV13 não 10, que diminuíram em 37% nos centros da PCV13 em comparação com um aumento de 50% (com intervalos de confiança grandes) nos cen-

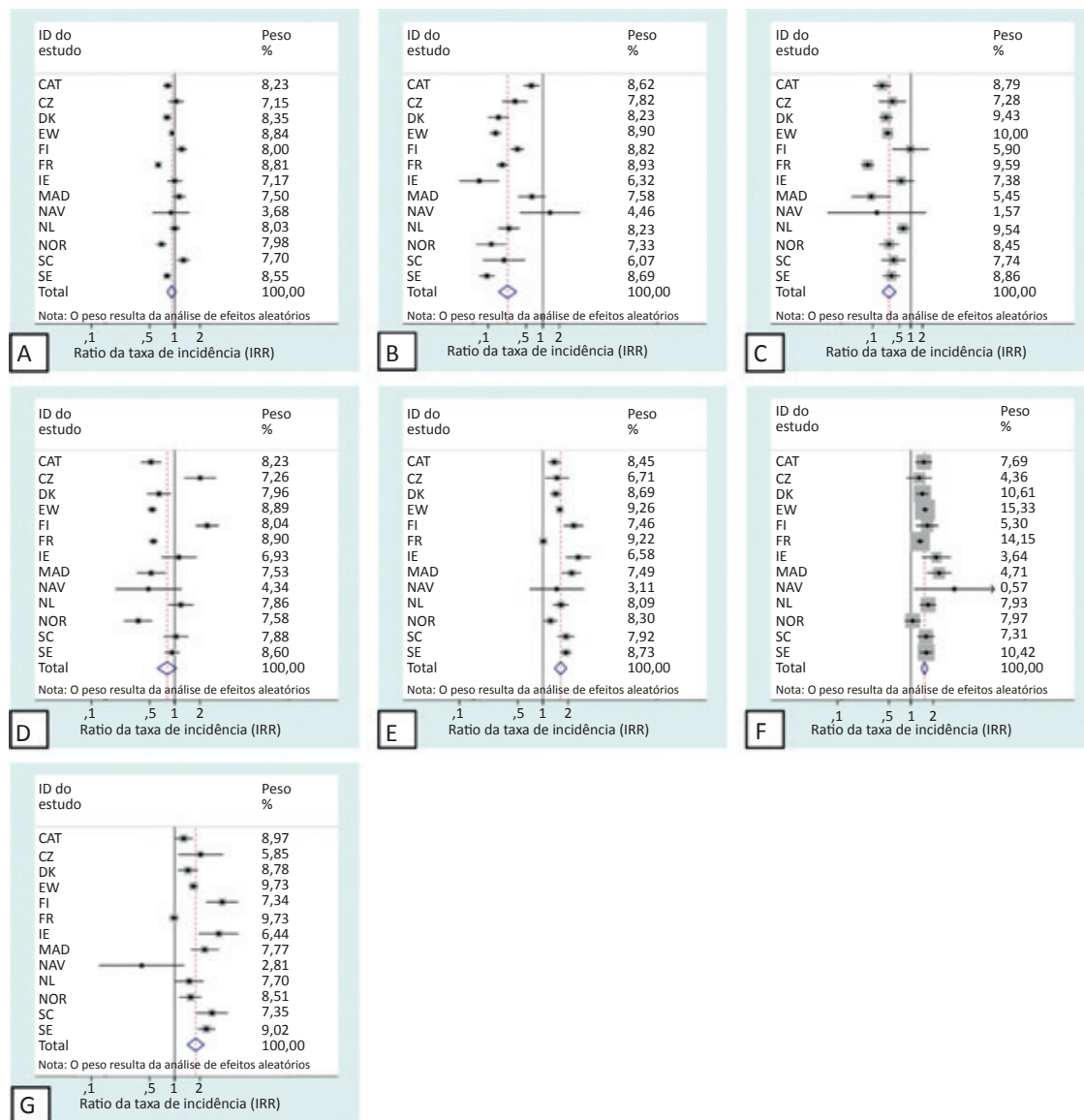


Figura 2 Ratio da taxa de incidência do centro por categoria de serotipo em 2015 em comparação com 2009: estudo multicêntrico SplDnet / I-MOVE +. (A) todos. (B) PCV7. (C) Incluídos na PCV10 e não na PCV7 (1, 5 e 7F). (D) Incluídos na PCV13 e não na PCV10 (3, 6A e 19A). (E) Não PCV13. (F) PPV23 não PCV13. (G) Não vacinação.

tros que utilizaram a PCV10. Este aspeto foi impulsionado principalmente por tendências divergentes na incidência de DPI do serotipo 19A e poderia ser esperado, uma vez que a PCV10 não contém o serotipo 19A. A incidência de DPI devido a este serotipo também aumentou rapidamente nos países com programas de PCV7 estabelecidos antes da implementação da PCV13. Embora tenha sido observado um declínio na incidência de DPI do serotipo 19A em crianças vacinadas com PCV10,^{28,29} potencialmente através de proteção cruzada de anticorpos contra o serotipo 19F, este aspeto pode não ser suficiente para oferecer proteção indireta (rebanho) para a DPI do serotipo 19A entre indivíduos idosos não vacinados.³⁰ Foram observadas diferenças semelhantes na Suécia entre os municípios vacinados com a PCV10 e os vacinados com a PCV13.⁵ Para o serotipo 3, o IRR combinado foi <1 nos centros da PCV13 e >1 nos da PCV10 em 2012–2015, mas os intervalos de confiança foram muito grandes para permitir qualquer interpretação conclusiva. Embora a incidência de DPI do serotipo 3 tenha diminuído nos centros da PCV13 nos primeiros 4 anos após a introdução da PCV13, o seu aumento em 2015 é difícil de explicar, impedindo qualquer conclusão sobre a capacidade dos programas da PCV13 infantis gerarem efeitos de rebanho contra este serotipo. O aumento dos serotipos PCV13 não 10 nos quatro centros da PCV10 é problemático, pois os serotipos 3 e 19A já estão entre as causas mais

prevalentes de doença pneumocócica invasiva e não invasiva entre idosos.^{2,11}

Atualmente, uma questão importante é se um programa de PCV13 para idosos representaria um valor acrescentado em comparação com o efeito indireto do programa de PCV10/13 infantil. O declínio contínuo na DPI do serotipo da PCV10/13 em idosos através dos benefícios indiretos do programa de PCV10/13 infantil neste estudo, como em outros estudos europeus,^{10,23,25,31,32} é um fator que explica por que a maioria dos países europeus não aconselha a PCV13 de rotina para idosos. O nosso estudo é, no entanto, o primeiro estudo com vários países a estimar a doença residual por PCV13 e as diferentes tendências, dependendo da política de PCV infantil do país. Nos centros da PCV13, os serotipos da PCV13 representaram $<30\%$ de toda a DPI entre os idosos em 2015 e a incidência de DPI do serotipo da PCV13 não 7 diminuiu para metade após cinco anos de PCV13. Em contraste, nos centros da PCV10, os serotipos da PCV13 foram responsáveis por entre um terço a metade dos casos de DPI em idosos em 2015 e a incidência de DPI do serotipo da PCV13 não 7 tendeu a aumentar ao longo dos cinco anos de PCV10. Embora as tendências futuras não possam ser previstas, os nossos resultados sugerem que, nos países que utilizavam a PCV10 no calendário infantil, uma proporção

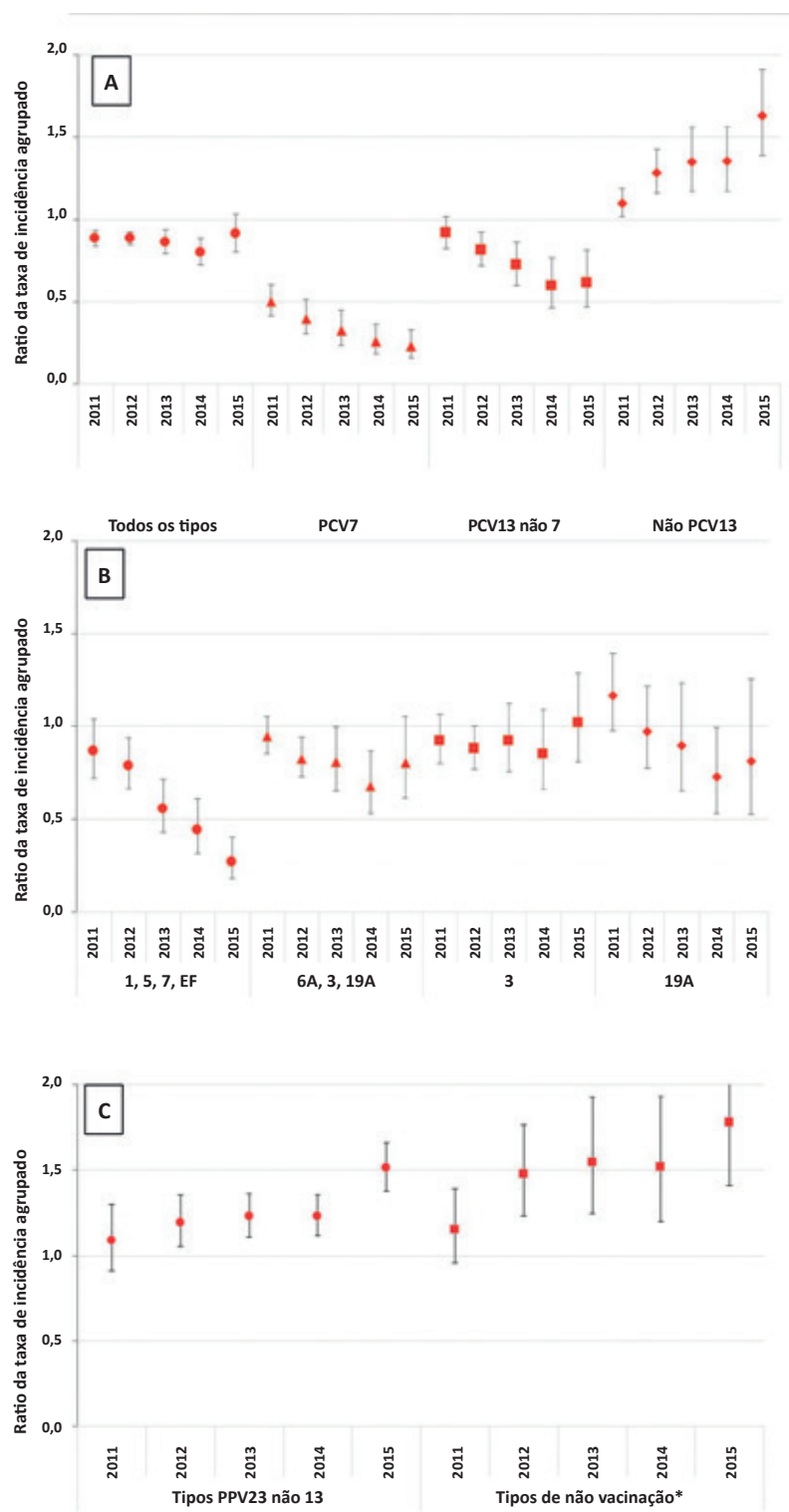


Figura 3 Ratio da taxa de incidência agrupado por grupo de serotipos ao longo dos anos da PCV10/13 (2011–2015) em comparação com 2009: estudo multicêntrico SplDnet / I-MOVE +.

maior de casos de DPI seria alvo de um programa de PCV13 para idosos. Este grupo, no entanto, compreende mais de 30 coortes de 1 ano de idade e tal programa só ofereceria proteção direta aos idosos vacinados.

A incidência de serotipos da PPV23 não 13 aumentou em 50% após 5 anos do programa da PCV10/13 infantil e provavelmente continuará a aumentar com mais anos de utilização da PCV10/13; Estes 11 serotipos foram responsáveis por 22–54% da DPI em idosos por centro em 2015. Uma meta-análise recente que avaliou os efeitos indiretos da PCV relatou um aumento menor nos serotipos da PPV23 não 13 em idosos (IRR 1,18 (1,12–1,25)), mas a análise misturou dados de dife-

rentes continentes, com períodos variáveis de pré-vacinação e pós-PCV10/13.²³ Não tivemos em consideração a utilização da PPV23, que é recomendada para os idosos em alguns países. Como o nosso período de estudo não cobre os anos anteriores à introdução da PPV23, o que poderia enviesar as nossas estimativas apenas se a adoção da PPV23 variasse durante o período do estudo, o que não foi o caso. Além disso, não identificamos nenhuma tendência diferente entre os serotipos da PPV23 não 13 pela utilização da PPV23, pois os centros com maior adoção (Inglaterra e País de Gales e Escócia, ~ 70%) tiveram um IRR semelhante à estimativa combinada (1,46 e 1,60, respectivamente, comparados com 1,50).

Quadro 3 Ratio da taxa de incidência da doença invasiva pneumocócica (DPI) por anos de PCV10/13 em comparação com 2009, 13 centros: estudo multicêntrico SpIDnet / IMOVE +

Serotipos (grupo)	2011 (ano 1)	2012 (ano 2)	2013 (ano 3)	2014 (ano 4)	2015 (ano 5)
Todos os tipos	0,88 (0,84-0,93)	0,88 (0,85-0,92)	0,86 (0,79-0,93)	0,80 (0,72-0,89)	0,91 (0,81-1,03)
PCV7	0,50 (0,42-0,60)	0,40 (0,30-0,51)	0,32 (0,23-0,44)	0,25 (0,18-0,36)	0,23 (0,16-0,33)
PCV13 não 7*	0,91 (0,82-1,02)	0,81 (0,72-0,92)	0,72 (0,60-0,86)	0,60 (0,46-0,77)	0,62 (0,47-0,81)
PCV10 não 7†	0,87 (0,72-1,05)	0,79 (0,66-0,94)	0,56 (0,43-0,72)	0,44 (0,32-0,61)	0,27 (0,18-0,41)
PCV13 não 10‡	0,95 (0,85-1,05)	0,83 (0,73-0,94)	0,81 (0,65-0,99)	0,68 (0,53-0,87)	0,81 (0,62-1,05)
Serotipo 3	0,93 (0,80-1,08)	0,90 (0,78-1,06)	0,98 (0,79-1,22)	0,89 (0,69-1,16)	1,03 (0,81-1,31)
Serotipo 19A	1,13 (0,95-1,34)	1,06 (0,82-1,37)	0,98 (0,69-1,38)	0,77 (0,56-1,06)	0,87 (0,56-1,06)
Não PCV13	1,10 (1,02-1,19)	1,28 (1,16-1,42)	1,35 (1,17-1,56)	1,35 (1,17-1,57)	1,63 (1,39-1,92)
PPV23 não PCV13§	1,09 (0,91-1,30)	1,19 (1,05-1,36)	1,23 (1,11-1,37)	1,23 (1,12-1,36)	1,53 (1,39-1,68)
Não vacinação	1,1, 15 (0,96-1,39)	1,47 (1,23-1,75)	1,54 (1,25-1,91)	1,52 (1,20-1,91)	1,78 (1,41-2,24)

*Serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A.

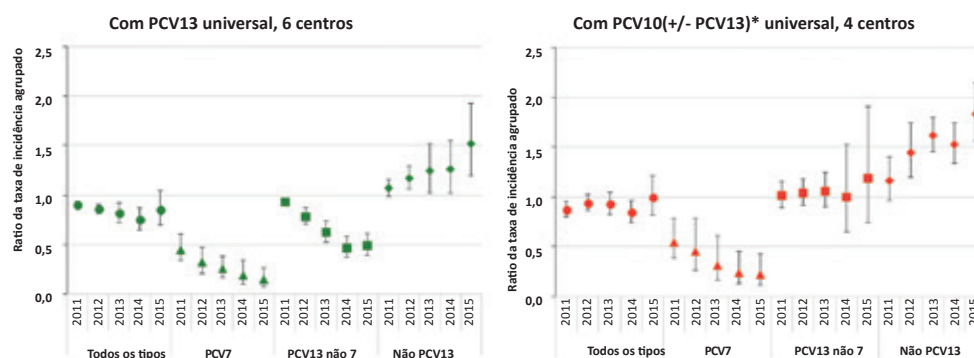
†Serotipos 1, 5 e 7F.

‡Serotipos 3, 6A e 19A.

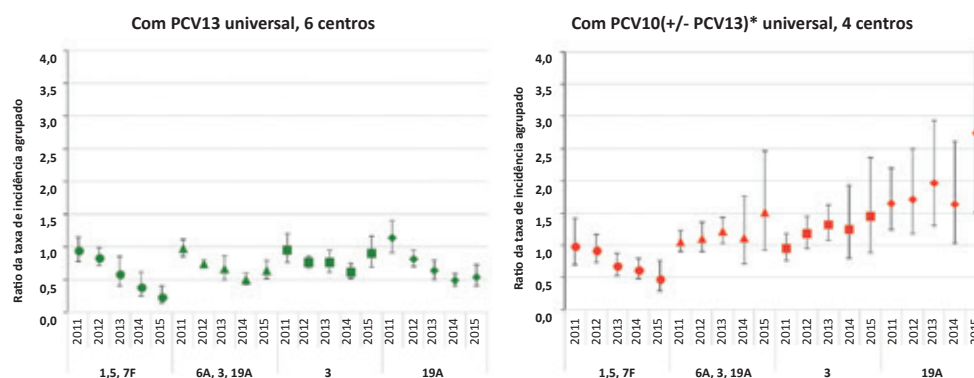
§Serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F e 33F.

¶Serotipos não presentes na PPV23 e nem na PCV13.

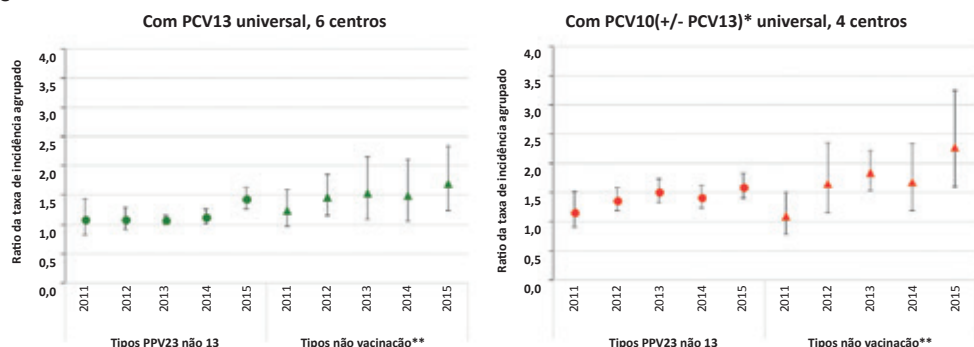
A



B



C



*: A Suécia e a República Checa têm cerca de 50% de PCV10 e 50% de PCV13; **: serotipos não presentes na PCV13 e na PPV23.

Figura 4 Ratio da taxa de incidência agrupado por grupo de serotipos durante os anos da PCV10/13 em comparação com 2009 por política de vacinação: estudo multicêntrico SPIDnet / IMOVE +.

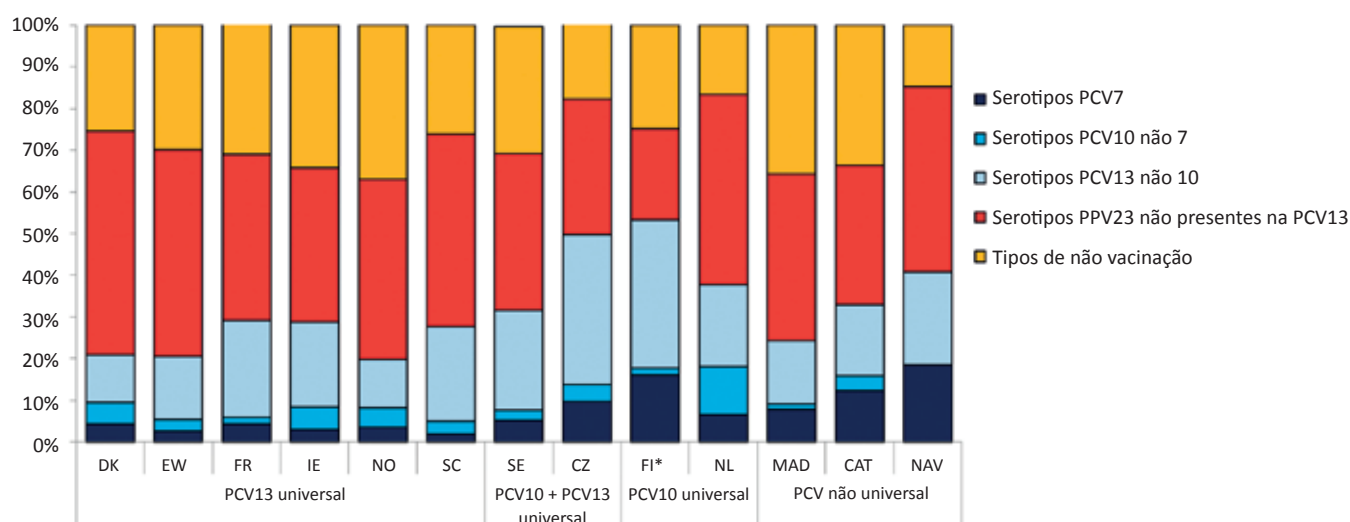


Figura 5 Proporção de serotipos de todas as doenças pneumocócicas invasivas em 2015 por grupo de serotipo, centro e políticas de vacinação: estudo multicêntrico SplDnet / IMOVE +.

Em 2015, a incidência geral de DPI em idosos aumentou em 12/13 centros em comparação com 2014 (embora os IC 95% se sobrepusessem em 7/12 centros), quase inteiramente devido a serotipos não PCV13. A exceção foi a Noruega, mas os dados preliminares sugerem que a incidência da DPI aumentou em 18% entre 2015 e 2016 devido a um aumento na DPI devido a serotipos não-PCV13; dados preliminares de alguns centros indicam um novo aumento em 2016, mais uma vez devido a serotipos não PCV13.^{5,33,34} É, portanto, essencial monitorizar as tendências de serotipos da DPI em todos os grupos etários em países com programas de PCV10/13 infantil a decorrer.

As razões para as maiores taxas de incidência pré-vacinação em quatro países (os países nórdicos e os Países Baixos) não foram exploradas no nosso estudo. Não foi identificada nenhuma diferença na sensibilidade da vigilância nestes centros, mas foram relatados aumentos substanciais na incidência geral de DPI em idosos antes da introdução da PCV7 (1995–2004) nestes quatro países, principalmente devido ao aumento nos serotipos 1, 4 e 14.^{35–39} Em outros centros, do nosso estudo, com dados de períodos pré-PCV7 mais longos, como o Reino Unido e a França, as taxas de incidência de DPI foram estáveis (figura 1). A nossa hipótese é que a circulação regional de serotipos específicos ou clones pneumocócicos causou estas incidências mais elevadas, embora as diferenças nos padrões de contato social e na deteção de casos não possam ser excluídas.

Os nossos resultados não podem ser facilmente comparados com os estudos de outros centros, que geralmente eram restritos a centros únicos, incluíam períodos mais curtos pós-PCV13 (2 a 3 anos) ou usavam uma incidência média durante o período pós-vacina.^{12,23,25,40} O valor do nosso estudo é o agrupamento de 13 centros de 10 países europeus, a cobertura de cinco anos de PCV10/13 e estimativas de IRR para cada ano de PCV10/13. Existem, no entanto, algumas limitações. Primeiro, as metodologias que comparam as incidências pré e pós-vacinação são propensas a vieses, pelo que as alterações noutros fatores ao longo do tempo, como deteção de casos (por exemplo, frequência de cultura do sangue), notificação e outras intervenções de saúde podem ser atribuídas ao programa de vacinação. Em parte, abordamos este risco ajustando a sensibilidade da vigilância sempre que possível. Embora não possamos excluir vieses devido a mudanças na deteção e vigilância de casos de DPI, eles tendem a melhorar nos períodos pós-vacinação e subestimariam os efeitos da vacina.^{17,19,41} Em segundo lugar, esperamos heterogeneidade entre os centros devido a diferenças nas práticas de saúde, epidemiologia pré-vacinação e políticas de vacinação. Tentamos abordar este aspeto utilizando a meta-análise de efeitos aleatórios e

realizando análises estratificadas por política de PCV. Assumimos que estas diferenças entre os centros seriam constantes ao longo do tempo, limitando a sua influência nas medições relativas do efeito, como o IRR. De forma tranquilizadora, os valores de τ^2 sugerem uma heterogeneidade estatística limitada. Terceiro, o período de referência pré-PCV10/13 selecionado pode influenciar as estimativas do efeito. Selecionamos 2009 como o último ano antes da introdução da PCV10/13 para todos os centros, mas um único ano pode ser mais propenso a oscilações naturais. Utilizamos a incidência média anual após a introdução da PCV7, entretanto, observamos padrões semelhantes no IRR, mas com valores ligeiramente diferentes, provavelmente refletindo algum efeito adicional da PCV7 nos serotipos da PCV7 e não PCV7 em centros com períodos mais longos de PCV7 incluídos na análise. Portanto, acreditamos que a utilização de 2009 como referência fornece uma estimativa mais precisa das alterações devidas apenas à PCV10/13. Finalmente, dada a variabilidade na epidemiologia do serotipo pneumocócico e a história da PCV nos centros participantes, não podemos inferir as nossas descobertas para o resto da Europa.

CONCLUSÃO

Nós relatamos o efeito indireto de 5 anos do programa da PCV10/13 infantil sobre a incidência de DPI em idosos em 13 centros de 10 países europeus. O grande declínio da DPI devido aos serotipos da vacina foi parcialmente combatido pelo aumento dos serotipos não-PCV13, resultando num efeito líquido limitado sobre a DPI global. As nossas descobertas sugerem que o potencial benefício de um programa de PCV13 em idosos reduz progressivamente ao longo do tempo devido ao declínio progressivo da DPI do serotipo PCV13 e ao aumento gradual da DPI do serotipo não-PCV13 neste grupo etário. A proporção substancial e crescente de DPI devido aos serotipos PPV23 adicionais sugere que a vantagem da PPV23 sobre a PCV13 em idosos em termos de serotipos cobertos pode aumentar ao longo do tempo. Os nossos dados também sugerem que as tendências da DPI em adultos idosos diferem de acordo com a PCV infantil utilizada, especialmente em relação ao serotipo 19A. Os decisores de políticas precisam de ter em conta o impacto indireto dos programas infantis ao considerar programas de vacinação para idosos no processo de tomada de decisão. Os nossos resultados também indicam que vacinas dirigidas a idosos deveriam incluir outros (ou pelo menos mais) serotipos, ou fornecer um mecanismo mais amplo de proteção contra doenças pneumocócicas do que contra serotipos capsulares específicos.

A evolução deste efeito indireto é difícil de prever. Em particular, a observação consistente de um aumento da DPI em 2015 em todos os centros europeus, as diferentes tendências no serotipo 19A e o aumento dos serotipos não relacionados com a PCV13, levantam preocupações. Este aspeto destaca a necessidade de monitorizar ainda mais as tendências do serotipo da DPI nos próximos anos, à medida que mais coortes infantis recebam a PCV10/13.

Afiliações dos autores

- ¹ EpiConcept, Paris, França
- ² Universidade de Antuérpia, Antuérpia, Bélgica
- ³ Instituto Nacional de Saúde Pública, Praga, República Checa
- ⁴ Statens Serum Institut, Copenhaga, Dinamarca
- ⁵ Saúde Pública de Inglaterra, Londres, Reino Unido
- ⁶ Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar, Helsínquia, Finlândia
- ⁷ Universidade de Tampere, Tampere, Finlândia
- ⁸ Saúde Pública de França, Saint-Maurice, França
- ⁹ Centro de Vigilância de Proteção à Saúde, Dublin, Irlanda
- ¹⁰ Instituto Nacional de Saúde Pública e Meio Ambiente, Bilthoven, Holanda
- ¹¹ Instituto Norueguês de Saúde Pública, Oslo, Noruega
- ¹² Agência Nacional de Saúde da Catalunha, Barcelona, Espanha
- ¹³ CIBER Epidemiologia e Saúde Pública, Madrid, Espanha
- ¹⁴ Direção Geral de Saúde Pública, Madrid, Espanha
- ¹⁵ Instituto de saúde Pública de Navarra - IdISNA, Pamplona, Espanha
- ¹⁶ Proteção de Saúde da Escócia, Serviços Nacionais da Escócia, Glasgow, Reino Unido
- ¹⁷ Agência de Saúde Pública da Suécia, Solna, Suécia
- ¹⁸ Centro Nacional para Pneumococos, Hospital Europeu George Pompidou, Paris, França
- ¹⁹ Laboratório de Referência Pneumocócica Irlandês, Hospital Universitário Infantil de Temple Street, Dublin, Irlanda
- ²⁰ Laboratório de Referência da Holanda para Meningite Bacteriana, Centro Médico Académico, Amsterdão, Holanda
- ²¹ Instituto de Investigação Pediátrica, Hospital Sant Joan de Deu, Universidade Internacional da Catalunha, Barcelona, Espanha
- ²² Laboratório Escocês de Referência para Haemophilus, Legionella, Meningococcus e Pneumococcus, Glasgow, Reino Unido
- ²³ Departamento de Microbiologia, Tumor e Biologia Celular, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia
- ²⁴ Departamento de Microbiologia Clínica, Hospital Universitário Karolinska, Estocolmo, Suécia
- ²⁵ Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças, Estocolmo, Suécia

Aviso de correção Este artigo foi corrigido desde que foi publicado inicialmente online. Estavam em falta algumas das informações das Figuras 4A, 4B e 4C para os países com um programa de PCV10 universal.

Colaboradores República Checa: Helena Sebestova, Marek Maly. Dinamarca: Kurt Fuursted, Tine Dalby, Victoria F de Casadevante, Zitta Harboe e Charlotte Svarke Jorgensen. Inglaterra e País de Gales: Sarah Collins, Nick Andrews, Abdelmajid Djennad e Richard Pebody. Finlândia: Jukka Jokinen. França: Emmanuel Belchior, Daniel Levy-Bruhl, Scarlett Georges, Marie-Cécile Ploy, Jacques Galliat. Irlanda: Robert Cunney, Hilary Humphreys e Suzanne Cotter. Países Baixos: Elisabeth Sanders, Wim van der Hoek, Guy Berbers e Hester de Melker. Noruega: Marianne Bergsaker. Escócia: Claire Cameron, Barbara Denham. Catalunha, Espanha: Conchita Izquierdo, Sonia Broner, Roman Pallares. Madrid, Espanha: Luis García, Juan Carlos Sanz. Navarra, Espanha: Carmen Ezpeleta, Alberto Gil-Setas. Suécia: Tia Lepp, Ann Lindstrand e Jessica Darenberg. ECDC: Edoardo Colzani SpIDnet / I-MOVE + equipa de coordenação: Marta Valenciano, Alain Moren.

Contribuidores GMH realizaram as análises estatísticas dos dados agrupados e redigiram o manuscrito. CS foi responsável pela coordenação do estudo, recolheu os dados dos centros do SpIDnet, contribuiu para as análises estatísticas e redação do manuscrito. SNL e RW contribuíram para a redação do manuscrito. LPC forneceu apoio técnico para o desenho do estudo. PK, PV-B, SNL, NKf, JPN, HR-K, AL, EV, JM, MC, MK, H-CS, AVd, BAW, DFV, EMD, JK, PC, CM-A, MQ, PL, MG, JC, EM e BH-N coordenaram a recolha, validação e preparação de dados ao nível do centro. Todos os autores leram, comentaram e aprovaram todas as versões do manuscrito. Os autores estão incluídos por ordem alfabética do país dos centros participantes, com exceção do primeiro e último autores.

Financiamento Este estudo foi cofinanciado pelos países participantes, pelo ECDC (projeto SpIDnet) e pela Comissão Europeia (Horizon 2020, I-MOVE +).

Conflitos de Interesses Os seguintes autores declaram financiamento para projetos de investigação, viagens ou consultoria fora do âmbito do trabalho apresentado: H-CS (projeto patrocinado pela Pfizer); ZH (bolsa de viagem da Pfizer); SNL (investigação incluindo a GSK, Pfizer, Sanofi Pasteur em nome da Universidade de Londres e Public Health England (PHE) de St George); NKf (empregada da PHE Respiratory and Vaccine Impeable Bacteria Reference Unit e da PHE Immunization que forneceu relatórios de vigilância de serotipos para Affinivax, Pfizer e GSK); HR-K e JJ (empregado do Instituto Nacional de Saúde e Bem-Estar que recebeu financiamento de investigação da GSK para a realização de um teste da PCV10); AVdE (concessão da Pfizer para um projeto iniciado pelo investigador, honorários de consultoria da GSK, participação no conselho científico da Pfizer); CM-A (honorários da GSK e subvenções da Pfizer); EV (subvenções da Pfizer e honorários pessoais); MC (subvenções da Pfizer e honorários pessoais); HH (financiamento de investigação da Pfizer e Astellas).

Consentimento do doente Não é necessário.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisto externamente por pares.

Acesso aberto Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros os distribuam, misturem, adaptem, construam com base neste trabalho de forma não comercial e licenciem os trabalhos daí resultantes em diferentes termos, desde que o trabalho original seja devidamente citado, e lhe seja dado o devido crédito, que sejam indicadas quaisquer alterações feitas e o uso não tenha fins comerciais. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERÊNCIAS

- 1 Ardanuy C, Marimón JM, Calatayud L, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in older people in Spain (2007-2009): implications for future vaccination strategies. *PLoS One* 2012;7:e43619.
- 2 Verhaegen J, Flaming J, De Backer W, et al. Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009-2011. *Euro Surveill* 2014;19:14-22.

- 3 Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, et al. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001-2003. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:985-91.
- 4 Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 5):45-51.
- 5 Nauler P, Galanis I, Morfeldt E, et al. Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis* 2017;65:1780-9.
- 6 Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al. Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:19-31.
- 7 European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Prevenar 13. ANNEX 1. Summary of product characteristics. London: EMA, 2015.
- 8 Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014;32:2553-62.
- 9 Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J* 2016;47:1208-18.
- 10 Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:535-43.
- 11 Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* 2014;59:1066-73.
- 12 Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* 2015;15:301-9.
- 13 Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368.
- 14 Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
- 15 European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council. 2012/506/EU. Official Journal of the European Union 2012.
- 16 Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol* 1997;146:789-803.
- 17 Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, et al. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine* 2013;31:5634-42.
- 18 Stock NK, Maly M, Sebestova H, et al. The Czech surveillance system for invasive pneumococcal disease, 2008-2013: a follow-up assessment and sensitivity estimation. *PLoS One* 2015;10:e0131117.
- 19 Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2015;33:359-66.
- 20 Doriéans F, Mølbak F, Voldstedlund M, et al. Evaluating the completeness of the invasive pneumococcal disease surveillance system in Denmark, 2010-2011. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE). Stockholm: ECDC, 2013.
- 21 Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549.
- 22 Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, et al. Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:79.
- 23 Shiri T, Datta S, Madan J, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e51-e59.
- 24 D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, et al. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev* 2015;39(4 Suppl 1):134-8.
- 25 van der Linden M, Falkenhorst G, Pernicaro S, et al. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS One* 2015;10:e0131494.
- 26 Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:724-6.
- 27 Grijalva CG, Moore MR, Griffin MR. Assessing the effect of pneumococcal conjugate vaccines: what is the value of routinely collected surveillance data? *Lancet Infect Dis* 2011;11:724-6.
- 28 Principi N, Esposito S. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A invasive pneumococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:1359-66.
- 29 Verani JR, Domingues CM, de Moraes JC, et al. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2015;33:6145-8.
- 30 Bosch A, van Houten MA, Bruin JP, et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae and other bacteria in the 7th year after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2016;34:531-9.
- 31 Steens A, Vestheim DF, de Blasio BF. Pneumococcal vaccination in older adults in the era of childhood vaccination: public health insights from a Norwegian statistical prediction study. *Epidemics* 2015;11:24-31.
- 32 Corcoran M, Vickers I, Mereckiene J, et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? *Epidemiol Infect* 2017;145:2390-9.
- 33 Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, et al. Increased invasive pneumococcal disease, North East England, UK. *Emerg Infect Dis* 2017;23:122-6.
- 34 Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:441-51.
- 35 Henriques Normark B, Kalin M, Ortqvist A, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis* 2001;184:861-9.
- 36 Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* 2010;50:329-37.
- 37 Pedersen MK, Hoiby EA, Frøholm LO, et al. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect* 2004;132:167-75.
- 38 Spanjaard L, van der Ende A, Rümke H, et al. Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to Streptococcus pneumoniae in The Netherlands. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:22-6.
- 39 Vestheim DF, Hoiby EA, Bergsaker MR, et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine* 2010;28:2214-21.
- 40 Moore CE, Paul J, Foster D, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis* 2014;210:1001-11.
- 41 Flasche S, Slack M, Miller E. Long term trends introduce a potential bias when evaluating the impact of the pneumococcal conjugate vaccination programme in England and Wales. *Euro Surveill* 2011;16:19868.

Biomarcadores e *outcomes* clínicos na DPOC: uma revisão sistemática e meta-análise

Jilles M Fermont,^{1,2} Katya L Masconi,² Magnus T Jensen,^{3,4} Renata Ferrari,⁵ Valéria A P Di Lorenzo,⁶ Jacob M Marott,⁴ Philipp Schuetz,⁷ Henrik Watz,⁸ Benjamin Waschki,⁸ Hana Müllerova,⁹ Michael I Polkey,¹⁰ Ian B Wilkinson,¹ Angela M Wood²

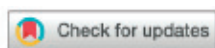
► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2018-211855>).

Para afiliações, consulte o final do artigo.

Correspondência para

Mr. Jilles M Fermont,
Departamento de Medicina,
Medicina Experimental e
Imunoterapêutica, Universidade
de Cambridge, Cambridge CB1
8RN, Reino Unido;
jmf88@medschl.cam.ac.uk

Recebido a 26 de março de 2018
Revisto a 31 de outubro de 2018
Aceite a 19 de novembro de 2018
Publicado inicialmente *online* a 7
de janeiro de 2019



© Autor(es) (ou o(s) seu(s)
empregador(es)) 2019. A
reutilização é permitida sob a
CC BY-NC. Não é permitida a
utilização com fins comerciais.
Consultar direitos e permissões.
Publicado pela BMJ.

Para citar: Fermont JM,
Masconi KL, Jensen MT, et
al. Thorax 2019;74:439–
446.

RESUMO

Enquadramento As medições convencionais para avaliar a DPOC podem não capturar os problemas sistêmicos, particularmente fraqueza músculo-esquelética e doença cardiovascular. Identificar estas manifestações e avaliar a sua associação com os *outcomes* clínicos (isto é, mortalidade, agudizações e admissão hospitalar por DPOC) é de crescente importância clínica.

Objetivo Avaliar as associações entre o teste da caminhada de 6 min (TC6), frequência cardíaca, fibrinogénio, proteína C reativa (PCR), contagem de leucócitos (CL), interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8), fator de necrose tumoral-alfa, contração voluntária máxima do quadríceps, pressão inspiratória nasal por *sniff*, *short physical performance battery*, velocidade da onda de pulso, espessura da camada íntima-média da artéria carótida e índice de aumento e *outcomes* clínicos em doentes com DPOC estável.

Métodos Pesquisamos sistematicamente as bases de dados eletrônicas (agosto de 2018) e identificamos 61 estudos, que foram sintetizados, incluindo meta-análises para estimar as TRs (taxas de risco) agrupadas, seguindo as *guidelines Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) e as *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

Resultados Um TC6 mais curto e frequência cardíaca elevada, fibrinogénio, PCR e CL foram associados a um maior risco de mortalidade. As TRs agrupadas foram 0,80 (IC 95% 0,73 a 0,89) por TC6 50m mais longo, 1,10 (IC 95% 1,02-1,18) por frequência cardíaca 10 bpm mais elevada, 3,13 (IC 95% 2,14-4,57) por duas vezes de aumento do fibrinogénio, 1,17 (IC 95% 1,06 a 1,28) por duas vezes de aumento da PCR e 2,07 (IC 95% 1,29-3,31) por duas vezes de aumento da CL. Um TC6 menor e fibrinogénio e PCR elevados foram associados a agudizações, e menor TC6, maior frequência cardíaca, PCR e IL-6 foram associados com a hospitalização. Poucos estudos estudaram as associações com as medições músculo-esqueléticas.

Conclusão Os achados sugerem que o TC6, a frequência cardíaca, a PCR, o fibrinogénio e a CL estão associados a *outcomes* clínicos em doentes com DPOC estável. A utilização de medições músculo-esqueléticas para avaliar os *outcomes* em doentes com DPOC requer investigação adicional.

Número de registo do ensaio

CRD42016052075.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma das principais causas de morte no mundo, com a projeção de que a prevalên-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o conhecimento atual sobre a associação entre os biomarcadores cardiovasculares e músculo-esqueléticos selecionados e a ocorrência de *outcomes* clínicos numa população com DPOC?

Que conclusão foi alcançada?

► É necessário estudar mais detalhadamente a associação entre os biomarcadores músculo-esqueléticos e os *outcomes* clínicos na DPOC.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo resume sistematicamente e estuda a associação entre múltiplos *outcomes* clínicos (isto é, mortalidade, agudizações e admissão hospitalar por DPOC) e múltiplos biomarcadores incluindo teste da caminhada de 6 min, frequência cardíaca em repouso, fibrinogénio, proteína C reativa, contagem de leucócitos, interleucinas 6 e 8, fator de necrose tumoral-alfa, contração voluntária máxima do quadríceps, pressão inspiratória nasal por *sniff*, *short physical performance battery*, velocidade da onda de pulso, espessura da camada íntima-média da artéria carótida e índice de aumento.

cia de 5,6% (3,2 milhões) em 2015 aumentará para 7,8% até 2030.¹

A consequente carga socioeconómica da DPOC é elevada, causando redução da qualidade de vida (QV), perda de produtividade, aumento do número de admissões hospitalares e mortalidade prematura. Uma intervenção importante e custo-efetiva é a cessação tabágica.^{2,3} No entanto, é dada uma importância cada vez maior à melhoria dos fatores de risco e à desaceleração da progressão da doença, através da abordagem dos fatores não pulmonares da condição.⁴⁻⁸

A espirometria é o marcador da gravidade e progressão da doença mais utilizado. Já não se acredita que todos os doentes vão piorar ao longo do tempo com o aumento da limitação do fluxo aéreo. Os médicos identificaram

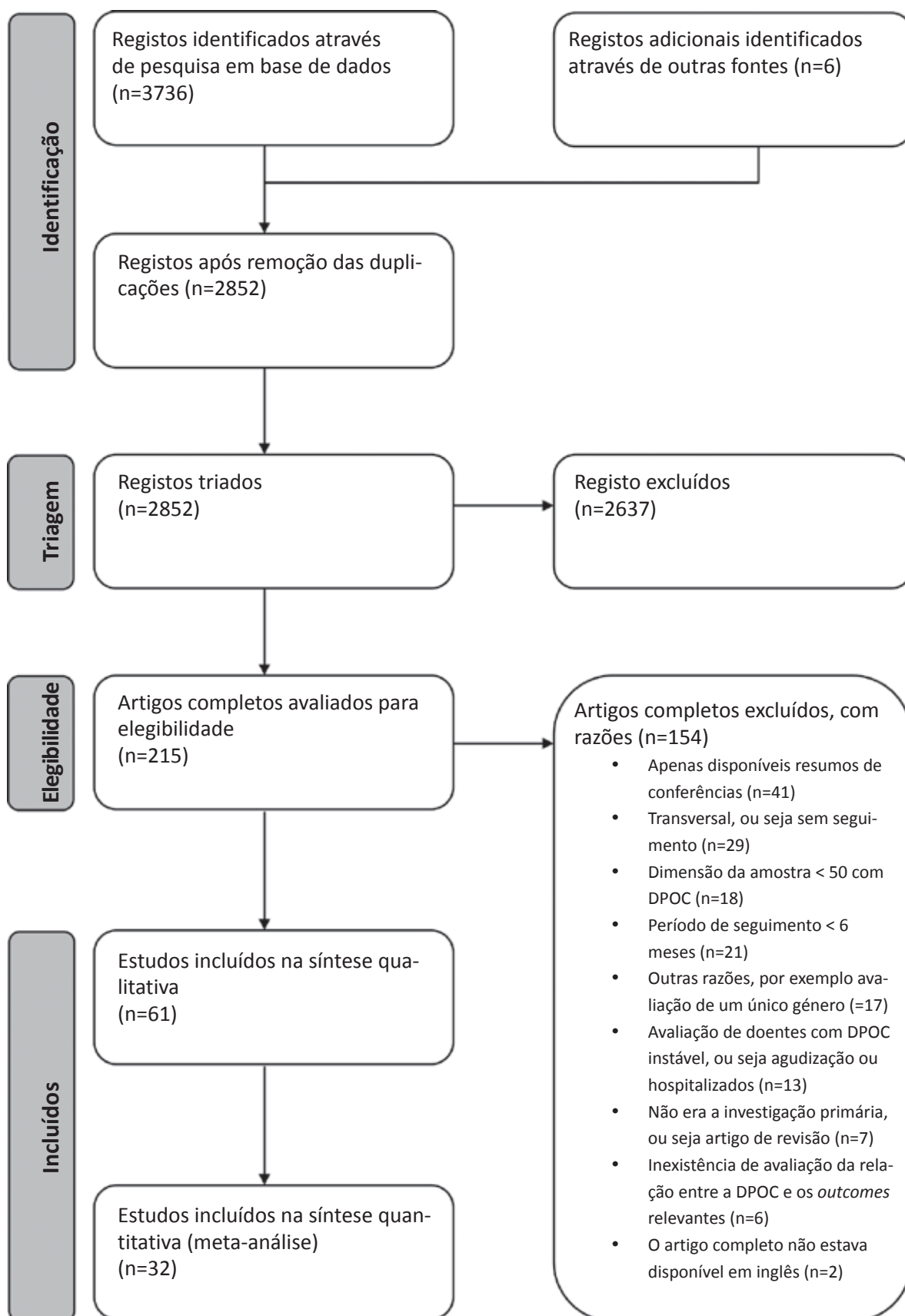


Figura 1 Fluxograma dos estudos incluídos na revisão com base nos *Preferred Reporting Items for Systematic Review* e nos Protocolos de Meta-análise.²¹ Registos identificados: MEDLINE: n = 1175; Embase: n = 1597; Cochrane: n = 56; CINAHL: n = 143; e Web of Science: n = 765.

recentemente que a DPOC é heterogênea e que as medições existentes, como o FEV₁, podem falhar na apreensão das doenças sistêmicas⁹ e ter trajetórias divergentes.¹⁰

A DPOC também conduz a problemas sistêmicos, como a fraqueza músculo-esquelética e a doença cardiovascular, sendo esta última responsável por um terço das mortes

por DPOC.¹¹ Embora vários estudos tenham mostrado que o envolvimento do quadríceps na DPOC está associado a piores *outcomes*,¹²⁻¹⁴ também postulou-se que essas características resultam de um aumento dos marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio,¹⁵ com um efeito colateral da resposta inflamatória proposto como

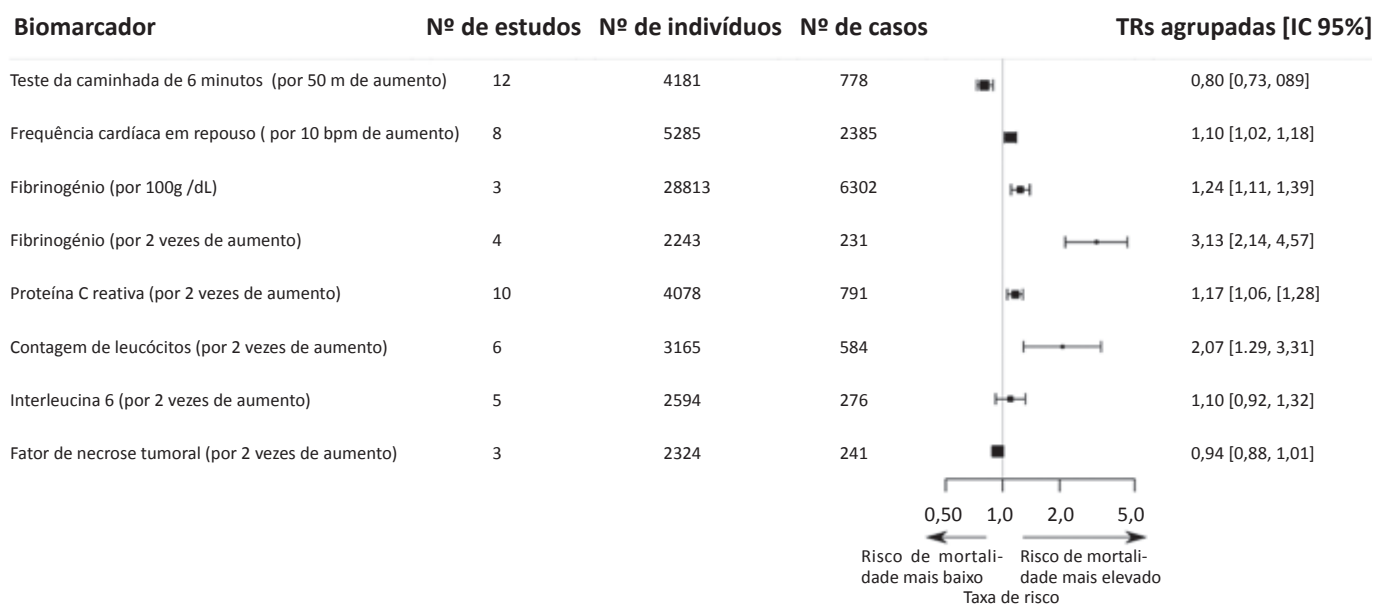


Figura 2 TRs agrupadas para o risco de mortalidade com IC 95%, por biomarcador. Estudos incluídos: Ferrari *et al.*,²⁶ Celli *et al.*,³¹ Blumenthal *et al.*,³² de Torres *et al.*,³³ Cote *et al.*,³⁴ Dajczman *et al.*,³⁶ Waschki *et al.*,³⁷ Dreyse *et al.*,⁴³ Jensen *et al.*,⁴⁶ Valvi *et al.*,⁴⁸ Liu *et al.*,⁴⁹ Grolimund *et al.*,⁵¹ Budweiser *et al.*,⁵⁴ Husebø *et al.*,⁵⁵ Antonelli-Incalzi *et al.*,⁶⁸ Cano *et al.*,⁶⁹ Lacasse *et al.*,⁷⁰ e Warnier *et al.*,⁷¹ Consulte figura suplementar S1 *online* para detalhes completos do estudo. Barras, ICs 95%.

mecanismo de subjacente.¹⁶ Assim, capturar as manifestações sistêmicas como a intolerância ao exercício, anomalias cardiovasculares, fraqueza músculo-esquelética e os biomarcadores plasmáticos é reconhecido como sendo de importância clínica crescente.¹⁷

O nosso objetivo é sintetizar sistematicamente as evidências publicadas sobre as associações entre os biomarcadores cardiovasculares e músculo-esqueléticos selecionados que ainda não são amplamente utilizados na prática clínica, mas podem potencialmente melhor capturar os problemas sistêmicos da DPOC do que as medições convencionais, e a ocorrência de *outcomes* clínicos incluindo agudizações, hospitalização e mortalidade na população com DPOC. Estudos individuais e um número limitado de revisões¹⁸⁻²⁰ avaliaram a associação entre os biomarcadores selecionados e *outcomes* clínicos; no

entanto, que seja do nosso conhecimento, nenhum estudo publicado sintetizou sistematicamente essa evidência.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

A revisão sistemática inclui pesquisas eletrônicas nas versões Ovid da MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CINAHL e Web of Science. Os termos de pesquisa relacionados com a doença pulmonar foram combinados com termos relacionados as medições cardiovasculares e músculo-esqueléticas, *outcome* clínico e desenho do estudo (quadro suplementar S1 *online*). Foi realizada uma meta-análise seguindo as *guidelines* MOOSE e relatada de acordo com as *guidelines* de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses para identificar os estudos prospectivos avaliando a relação entre as medições

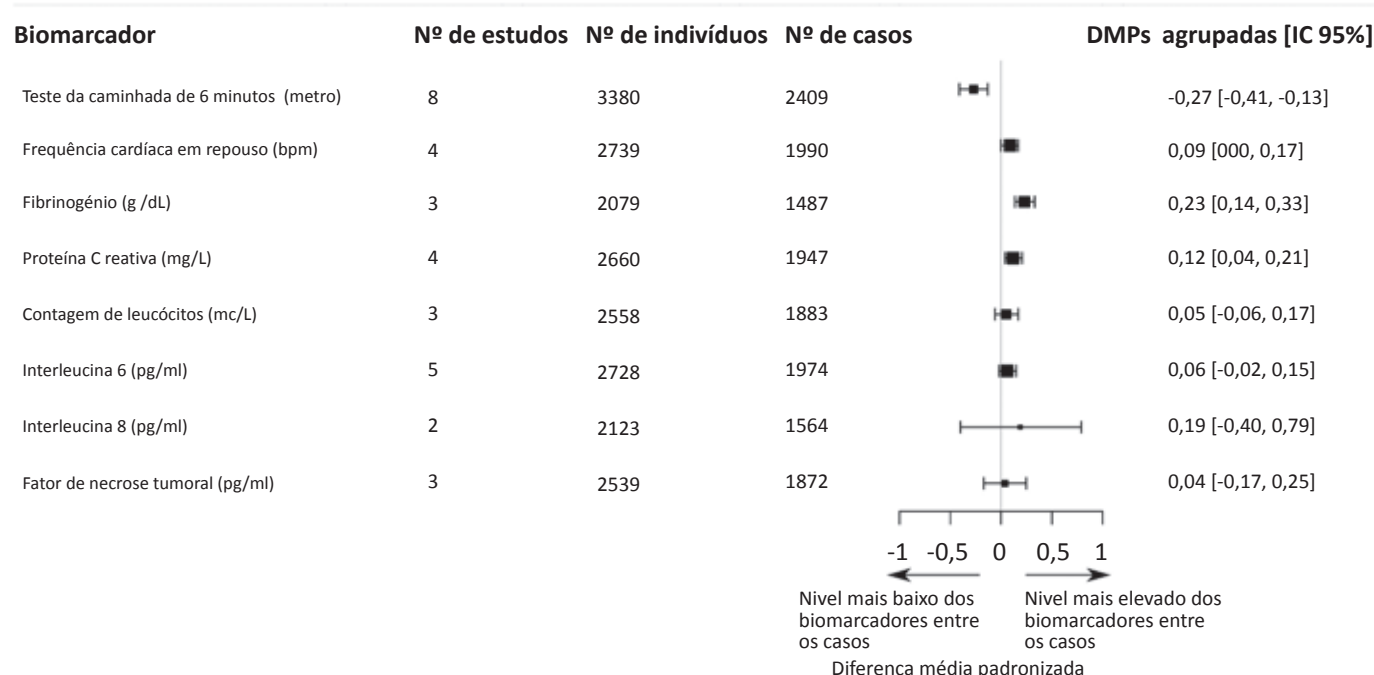


Figura 3 DMPs agrupadas com ICs 95% para agudização por biomarcador. Os estudos incluíram: Faganello *et al.*,²⁵ Cote *et al.*,³⁴ Dreyse *et al.*,⁴⁰, Ferrari *et al.*,⁴¹ Monninkhof *et al.*,⁴⁴ Hurst *et al.*,⁵³ Husebø *et al.*,⁵⁵ Wedzicha *et al.*,⁵⁶ Jennings *et al.*,⁷² e Marino *et al.*,⁷³ Consulte a figura suplementar S2 *online* para obter detalhes completos sobre o estudo. Barras, ICs 95%. DMPs, diferenças médias padronizadas.

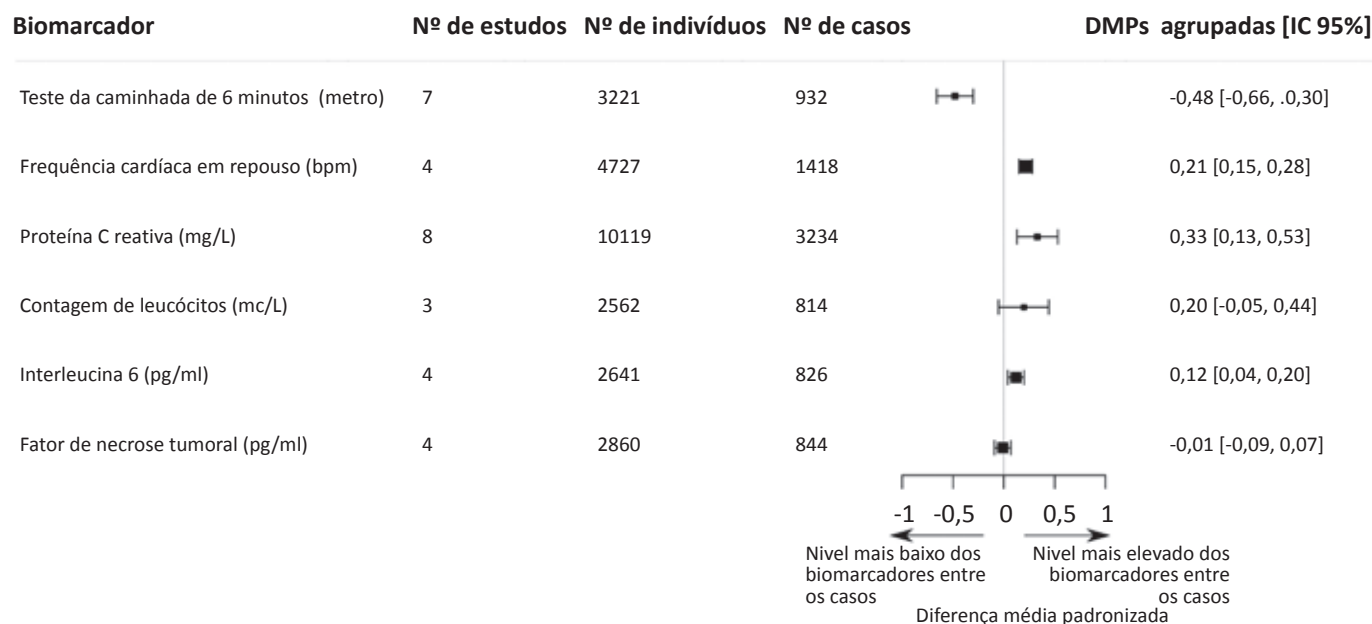


Figura 4 DMPs agrupadas com ICs 95% para hospitalização por biomarcador. Os estudos incluíram: Ferrari *et al.*,²⁶ Müllerova *et al.*,²⁸ Dreyse *et al.*,⁴⁰ Monninkhof *et al.*,⁴⁴ Jensen *et al.*,⁴⁶ Groenewegen *et al.*,⁵² Husebø *et al.*,⁵⁵ Cano *et al.*,⁶⁹ Jennings *et al.*,⁷² e Dahl *et al.*⁷⁴ Consulte a figura suplementar S3 *online* para detalhes completos do estudo. Barras, ICs 95%. DMP, diferenças médias padronizadas.

cardiovasculares ou músculo-esqueléticas e a ocorrência de *outcomes* clínicos na DPOC.^{21,22}

Biomarcadores e *outcomes*

Os biomarcadores que podem capturar problemas sistêmicos na DPOC e ainda não são amplamente utilizados na prática clínica foram incluídos: teste da caminhada de 6 min (TC6), frequência cardíaca em repouso, contração voluntária máxima do quadríceps (CVMQ), pressão inspiratória nasal por *sniff* (PINS), *short physical performance battery* (SPPB), velocidade da onda de pulso (VOP), espessura da camada íntima-média da artéria carótida (EIMC) e índice de aumento (IAx). Os dados relevantes para a inflamação foram o fibrinogênio, PCR, contagem de leucócitos (CL), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Os *outcomes* clínicos de interesse incluíram: mortalidade, agudização e hospitalização. A mortalidade foi definida como a mortalidade por todas as causas. A agudização foi definida como doentes que tiveram uma mudança na medicação, que requereu aumento ou início de esteróides ou antibióticos, ou foram admitidos no hospital devido à DPOC. A hospitalização, um subconjunto da agudização da DPOC por definição, limitou-se a apenas agudizações que resultaram em admissões relacionadas com a DPOC. Dois revisores completaram independentemente a seleção e revisão dos artigos. Os artigos completos e as revisões encontradas na pesquisa inicial foram cruzados. Os estudos que satisfizeram os critérios de seleção de artigo completo incluíram: (1) pesquisa primária; (2) a dimensão da amostra era ≥ 50 com DPOC; (3) avaliava um biomarcador relevante; (4) o artigo completo estava em inglês; (5) uma população geral (por exemplo, não um único gênero); (6) não incluíram doentes com DPOC instáveis (por exemplo, atualmente com agudização, atualmente hospitalizados ou recrutados no momento da alta); e (7) estudos prospectivos com seguimento ≥ 6 meses.

Extração de dados e avaliação de qualidade

Sempre que possível, as TRs ajustadas e não ajustada para mortalidade foram recolhidas (isto é, idade, sexo, IMC e tabagismo), bem como as medições de desempenho do modelo (por exemplo, estatística-C). A dimensão das amostras, valores médios e DP dos biomarcadores para indivíduos com e sem evento (isto é, mortalidade, agudização ou hospitalização) foram extraídos dos

estudos publicados para estimar as diferenças de médias padronizadas (DMPs). Quando os dados não foram publicados, os autores correspondentes foram contatados e solicitados a fornecer os dados, preenchendo um formulário de recolha de dados (material suplementar *online*). Foram enviados três lembretes durante um período de 4 meses. Para os estudos que relatavam a mesma coorte, foram utilizados dados do estudo com os dados de *outcome* mais completos, maior dimensão da amostra ou com o maior tempo de seguimento. A qualidade de cada estudo foi baseada nos critérios de avaliação de qualidade na *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2).²³ A pontuação baseou-se no período de seguimento, dimensão da amostra, relato dos fatores de ajuste, método de definição da DPOC, idade dos participantes no estudo e tipo de estudo (quadro suplementar S2 *online*). As pontuações variam entre 0 e 15, onde 15 é considerado a mais elevada qualidade.

Análise estatística

Para sintetizar e analisar os dados quantitativos, enquanto contabilizando a heterogeneidade, incorporando a variabilidade dos tamanhos do efeito entre os estudos, os resultados dos estudos foram avaliados através de meta-análise de efeitos aleatórios. Os dados foram exibidos graficamente usando gráficos de floresta. Quando necessário e possível, as TRs foram convertidas para a medida de efeito unitário selecionada. As TRs para os biomarcadores transformados em log representam um aumento de duas vezes do biomarcador. Para resolver a incerteza, excluímos estudos com um índice de qualidade no tercil inferior da pontuação QUADAS-2 (primeiro: 15-12; segundo: 11-9; terceiro: 8-0). Para avaliar o potencial viés da publicação foram gerados gráficos de funil. Para avaliar a heterogeneidade dos tamanhos do efeito foram gerados gráficos de Galbraith.²⁴ Os resultados de uma meta-análise de efeitos fixos foram comparados com os de uma meta-análise de efeitos aleatórios. Finalmente, foi realizada uma meta-regressão, quando possível, para analisar o impacto do tempo de seguimento, ano de publicação e idade média da coorte. A análise de tendência foi realizada utilizando a análise de variância.

RESULTADOS

A revisão sistemática forneceu 2852 referências exclusivas provenientes de cinco bases de dados eletrônicas. Após a triagem dos

resumos, 61 artigos preencheram os critérios de seleção (figura 1 e quadro suplementar S3 *online*). A idade dos participantes dos estudos incluídos variou entre os 40 anos e os 80 anos, com uma idade mediana aproximada de 65 anos. As dimensões das amostras variaram entre 53 e 20192 indivíduos, com uma mediana de 237. O período de seguimento variou entre 6 meses e 423 meses, com uma mediana de tempo aproximado de 36 meses. Os coortes *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points* (ECLIPSE) e *Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise* (BODE) foram as coortes mais estudadas.

Biomarcadores incluídos

Os biomarcadores mais frequentemente relatados nos estudos foram: TC6 (56%), PCR (39%), fibrinogênio (28%), IL-6 (25%), IL-8 (16%), CL (16%), TNF- α (11%) e frequência cardíaca em repouso (8%), com poucos a avaliar a EIMC, VOP e IAX. Com exceção do TC6, poucos biomarcadores músculo-esqueléticos (isto é, CVMQ, PINS e SPPB) foram relatados pela sua associação com os *outcomes* clínicos na DPOC. A maioria dos estudos ($n = 34$) incluiu a mortalidade como medição de *outcome*, seguida de agudização ($n = 25$) e hospitalização ($n = 15$). Destes, 11 estudos investigaram dois *outcomes*, e apenas um investigou os três *outcomes*.

Síntese de dados

Todos os 61 estudos estão incluídos na revisão qualitativa, com 32 estudos incluídos na síntese de dados quantitativos (figuras 2–4 e quadro suplementar S1–3 *online*) e análises de sensibilidade (quadro suplementar S6–11 *online*). Vinte estudos (69%) relataram dados sobre mortalidade, nove (28%) relataram dados sobre agudizações da DPOC e oito (25%) relataram dados sobre hospitalização por DPOC (os dados de Faganello *et al.*²⁵ exceto os da IL-8, foram excluídos por a mesma coorte, mas com um período de seguimento mais longo ser estudada por Ferrari *et al.*²⁶ Os dados de Spruit *et al.*²⁷ também foram excluídos, uma vez que a coorte ECLIPSE foi estudada numa publicação mais recente por Müllerova *et al.*²⁸ Além disso, os dados de Agusti *et al.* (coorte ECLIPSE)²⁹ e Durheim *et al.* (coorte INSPIRE-II)³⁰ não foram incluídos, uma vez que foram disponibilizados mais dados por Celli *et al.*³¹ e por Blumenthal *et al.*³² respectivamente. Os resultados do TC6 relatados por de Torres *et al.*³³ (coorte BODE, $n = 218$) não foram incluídos porque foram cobertos por Cote *et al.*, utilizando uma amostra maior ($n = 365$) e um tempo de seguimento mais longo³⁴.

Associação entre medições cardiovasculares e músculo-esqueléticas e *outcomes* clínicos

Teste da caminhada de seis minutos

Vários estudos, incluindo o ECLIPSE ($n = 2138$), o BODE ($n = 1379$) e o *Investigational Study of Psychological Intervention in Recipients of Lung Transplant* (INSPIRE-II; $n = 326$), relataram que os doentes com DPOC com menor TC6 na *baseline* têm um maior número de eventos clínicos durante um período de seguimento de pelo menos 6 meses. Um TC6 de menos de 350 m foi associado com um maior risco de mortalidade precoce, de acordo com Cote *et al.*³⁵ enquanto que apenas Dajczman *et al.* encontraram uma diferença significativa na mortalidade com um ponto de *cut-off* de TC6 ≤ 150 m.³⁶ O modelo baseado no TC6, da autoria de Cote *et al.*, tinha uma estatística-C de 0,75 semelhante a Waschki *et al.* (estatística-C = 0,77)³⁷ e superior a Casanova *et al.* (estatística-C = 0,70),³⁸ e Spruit *et al.* (estatística-C = 0,67) para um limiar de TC6 de 334 m.²⁷ Os demais estudos, com amostras de dimensão relativamente pequena, não indicaram diferença estatisticamente significativa no TC6 entre os participantes com e sem agudização.^{39–41} A meta-análise indicou que distâncias de caminhada mais longas na *baseline* foram associadas com mortalidade precoce

(TR 0,80 por aumento de 50 m, IC 95% 0,73–0,89, $p < 0,01$, $I^2 = 99,4\%$), agudização da DPOC (DMP -0,27, IC 95% -0,41 a -0,13, $p < 0,01$, $I^2 = 53,0\%$) e hospitalização (DMP -0,48, IC 95% -0,66 a -0,30, $p < 0,01$, $I^2 = 61,3\%$). Os gráficos de Galbraith indicaram que Özgür *et al.*,⁴² Mannino *et al.*,⁴³ Monninkhof *et al.*,⁴⁴ e Dreyse *et al.*⁴⁰ foram os menos consistentes com os resultados globais, potencialmente causando viés (figura suplementar S5 *online*). A remoção desses estudos não alterou os achados. Após a remoção de estudos com uma pontuação de qualidade no tercil inferior (≤ 8), as DMPs para agudização (DMP -0,27 a -0,15) e hospitalização (DMP -0,48 a -0,35) tiveram uma alteração substancial, resultante da remoção de estudos com amostras de pequena dimensão e tempos de seguimento curtos. A meta-regressão não indicou diferenças nas TRs para estudos com maior tempo de seguimento ou publicados mais recentemente, mas sugere maiores TRs para os estudos com participantes mais velhos ($p = 0,03$; figura suplementar S12 *online*).

Frequência cardíaca em repouso

Jensen *et al.* estimaram que ter um coração em repouso abaixo dos 65 batimentos por minuto (bpm) comparado com acima de 85 bpm (estatística-C = 0,59) foi associado ao aumento da sobrevida de aproximadamente 10 anos para o estágio I da *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)⁴⁵, ~ 7 anos para o estágio II da GOLD e ~ 6 anos para os estágios III – IV da GOLD.⁴⁶ A meta-análise indicou que frequências cardíacas em repouso mais elevadas na *baseline* estavam associadas a mortalidade precoce (TR 1,10 por 10 bpm, IC 95% 1,02 para 1,18, $p = 0,01$, $I^2 = 99,4\%$), agudização (DMP 0,09 bpm, IC 95% 0,00 a 0,17, $p = 0,05$, $I^2 = 0,0\%$) e hospitalização (DMP bpm 0,21, IC 95% 0,15–0,28, $p < 0,01$, $I^2 = 10,0\%$). Após a remoção de estudos com uma pontuação de qualidade no tercil inferior, as taxas de mortalidade aumentaram (1,10–1,15) e as DMP (0,09–0,08) perderam a importância para a agudização.

Fibrinogénio

No *Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study* ($n = 8020$), Thomsen *et al.* relataram um maior risco de agudização com níveis elevados de fibrinogénio, no entanto, apenas em combinação com níveis elevados de PCR e CL na *baseline* (estatística-C = 0,77).⁴⁷ Celli *et al.* relataram uma estatística-C semelhante de 0,70 quando incluíam o fibrinogénio juntamente com CL, PCR e outros marcadores inflamatórios no seu modelo preditivo.³¹ A meta-análise indicou que, para a mortalidade, houve uma associação positiva com o fibrinogénio (TR 3,13 por aumento de duas vezes, IC 95% 2,14 a 4,57, $p < 0,01$, $I^2 = 0,0\%$ e TR 1,24 por 100 g/dL, IC 95% 1,11 a 1,39, $p < 0,01$, $I^2 = 83,5\%$).^{43 48 49} Os níveis de fibrinogénio mais elevados também foram associados a agudização (DMP 0,23 g/dL, IC 95% 0,14 a 0,33, $p < 0,01$, $I^2 = 0,0\%$).

Proteína C-reativa

Moy *et al.* sugeriram que a combinação da PCR com contagem de passos é um bom preditor de agudizações (estatística-C = 0,59) e internamento hospitalar (estatística-C = 0,69).⁵⁰ No entanto, de Torres *et al.* (coorte BODE, $n = 218$), não relataram associações estatisticamente significativas entre os níveis na *baseline* de PCR e a mortalidade,³³ juntamente com Grolmund *et al.* (ProHOSP, $n = 469$),⁵¹ Ferrari *et al.*²⁶ e Waschki *et al.*³⁷ Também não houve diferença nos níveis de PCR na *baseline* para agudização da DPOC no estudo COSMIC.⁵² A meta-análise indicou que os indivíduos com níveis mais elevados de PCR medidos na *baseline* tiveram um risco maior de mortalidade precoce (TR 1,17 por 2 vezes de aumento, IC 95% 1,06 a 1,28, $p < 0,01$, $I^2 = 81,5$). Níveis mais elevados de PCR também foram associados a agudizações da DPOC (DMP 0,12 mg/L, IC 95% 0,04 a 0,21, $p < 0,01$, $I^2 = 0,0\%$) e hospitalização (DMP 0,33 mg/L, IC 95%

0,13 a 0,53, $p < 0,01$, $I^2 = 92,8\%$). Após a remoção de estudos com um índice de qualidade no tercil inferior, as TR aumentaram para a mortalidade (1,25–1,31) e diminuíram para a hospitalização (0,20–0,13). A meta-regressão não indicou diferença estatisticamente significativa para os estudos com maior tempo de seguimento, com participantes mais velhos e publicados mais recentemente (figura suplementar S13 *online*).

Contagem de leucócitos

Apenas alguns estudos compararam medições na *baseline* com resultados clínicos ao longo do tempo (≥ 6 meses). Vários estudos relataram que doentes com DPOC com níveis mais elevados de CL na *baseline* apresentavam maior risco de *outcomes* clínicos.^{28 31 47 53 54} Husebø *et al*, no entanto, não encontraram valores mais elevados na *baseline* associadas a um maior número de agudizações durante 3 anos. Além disso, Grolimund *et al* (ProHOSP, $n = 469$) não encontraram diferença estatisticamente significativas entre os níveis de LC e mortalidade.⁵¹ A meta-análise indicou uma associação entre os níveis mais elevados de CL na *baseline* e um maior risco de morte precoce (TR 2,07 por aumento de duas vezes, IC 95% 1,29 a 3,31, $p < 0,01$, $I^2 = 75,3\%$). No entanto, os níveis de CL não foram associados a agudização (DMP 0,05, IC 95% -0,06 a 0,17, $p = 0,38$, $I^2 = 18,7\%$) ou hospitalização (DMP 0,20, IC 95% -0,05 a 0,44, $p = 0,12$, $I^2 = 72,5\%$). Após a remoção de estudos com uma pontuação de qualidade no tercil inferior, as TRs para a mortalidade aumentaram para o fibrinogénio (5,18–5,99; figura suplementar S6 *online*).

Interleucina 6

Hurst *et al* (ECLIPSE, $n = 2138$) não encontraram que os valores mais elevados na *baseline* estivessem associados a um maior número de agudizações.⁵³ Além disso, Waschki *et al*⁵⁷ e Wedzicha *et al*⁵⁶ não encontraram que os valores mais elevados na *baseline* de IL-6 estivessem associados a um maior risco de mortalidade. A meta-análise não indicou nenhuma associação entre a IL-6 e a mortalidade precoce (TR 1,10 por aumento de duas vezes, IC 95% 0,92 a 1,32, $p = 0,28$, $I^2 = 66,1\%$). Também não houve associação com agudização (DMP 0,06, IC 95% -0,02 a 0,15, $p = 0,16$, $I^2 = 0,0\%$). Os níveis elevados foram, no entanto, associados a hospitalização (DMP 0,12, IC 95% 0,04 a 0,20, $p = 0,01$, $I^2 = 0,0\%$).

Interleucina 8

Os níveis de IL-8 e a sua relação com os *outcomes* clínicos na DPOC não estão bem relatados. No estudo ECLIPSE ($n = 2138$), Hurst *et al* descobriram que os níveis de IL-8 na *baseline* não eram estatisticamente significativos para agudizações após 1 ano de seguimento.⁵³ No entanto, Celli *et al*, que também utilizaram dados do ECLIPSE ($n = 1843$) encontraram que os níveis aumentados na *baseline* estavam associados a um maior risco de mortalidade após 3 anos de seguimento.³¹ A meta-análise não indicou associação entre a IL-8 e a agudização (DMP 0,19, IC 95% 0,40 a 0,79, $p = 0,52$, $I^2 = 83,5\%$).

Fator de necrose tumoral-alfa

Celli *et al* (ECLIPSE, $n = 1843$) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os que morreram após 3 anos de seguimento e os ainda estão vivos.³¹ Hurst *et al* (ECLIPSE, $n = 2138$) relataram achados semelhantes para agudizações após 1 ano de seguimento.⁵³ Além disso, Groenewegen *et al* não relataram diferença estatisticamente significativa entre o valor da *baseline* do TNF- α e os *outcomes* clínicos na coorte COSMIC ($n = 277$) após 1 ano de seguimento.⁵² As meta-análises não indicaram associações entre os níveis elevados de TNF- α e risco de morte precoce (TR 0,94 por aumento de duas vezes, IC 95% 0,88 a 1,01, $p = 0,07$, $I^2 = 0,0\%$), nem por agudização (DMP 0,04, IC 95% -0,17 a 0,25, $p = 0,71$, $I^2 = 62,4\%$), ou hospitalização (DMP -0,01, IC 95% -0,09 a 0,07, $p = 0,88$, $I^2 = 0,0\%$).

Contração voluntária máxima do quadríceps

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em examinar o valor preditivo das atividades funcionais do sistema músculo-esquelético. O músculo quadríceps é de particular interesse, sendo avaliado usando a CVMQ como um marcador alternativo. No entanto, apenas dois estudos que avaliaram a mesma coorte de doentes avaliaram a CVMQ em relação aos *outcomes* clínicos, onde a função muscular do quadríceps de 184 doentes com DPOC usando a CVMQ foi um bom preditor de mortalidade após 4 anos de seguimento (TR 0,88 IC 95% 0,77 a 1,00) com os níveis mais elevados a apresentarem uma redução do risco.^{13 57}

Pressão inspiratória nasal de sniff

Moore *et al* relataram uma associação estatisticamente significativa entre a PINS na *baseline* e a mortalidade (TR 0,73 por 10 cmH₂O, IC 95% 0,63 a 0,84, $C = 0,68$) e sugerem que, comparado com a pletismografia pulmonar, um teste comumente realizado para medir a capacidade residual funcional, a PINS é recomendada devido ao seu baixo custo e eficiência.⁵⁷

Nenhum estudo incluído em nossa revisão sistemática relatou associações com SPPB, VOP, EIMC e IAX.

Viés da publicação

O viés da publicação estava presente na maioria dos biomarcadores para todas as medições de *outcomes*, indicado através de gráficos de funil assimétricos (figura suplementar S4 *online*). O viés pareceu ocorrer principalmente devido à baixa qualidade dos pequenos estudos, que se desviaram da maioria dos outros estudos. A remoção dos estudos que ficaram fora do gráfico de funil não alterou os achados.

DISCUSSÃO

Este estudo resume sistematicamente e analisa a associação entre múltiplos resultados e biomarcadores que podem potencialmente melhor capturar os problemas sistêmicos em doentes com DPOC e que ainda não são amplamente utilizados na prática clínica. Os nossos principais achados indicam que os doentes com DPOC estável apresentaram maior risco de morte prematura quando na *baseline* apresentavam capacidade de percorrer uma menor distância e tinham maiores frequência cardíaca em repouso, fibrinogénio, PCR e CL, quando seguidos por um período de pelo menos 6 meses. Apenas uma menor distância percorrida e os níveis mais altos de fibrinogénio e PCR indicaram um maior risco de agudização da DPOC. O risco de internamento hospitalar relacionado com a DPOC foi maior com a menor distância percorrida e a maior frequência cardíaca em repouso e maiores níveis de PCR e IL-6.

Nenhum estudo que avaliava a SPPB, EIMC, VOP e IAX foi incluído na nossa revisão sistemática. No entanto, um pequeno número de publicações as avaliou a sua relação com os *outcomes* clínicos da DPOC (que não atenderam aos nossos critérios de inclusão). Com base numa meta-análise de 17 estudos, principalmente na população geral, um valor de SPPB < 10 (variação 0–12) foi considerado preditivo de mortalidade por todas as causas.⁵⁸ A velocidade da marcha, um dos componentes da SPPBs, também foi identificado como preditivo da readmissão hospitalar em doentes idosos com DPOC.⁵⁹ A EIMC não-invasiva e o seu papel nos *outcomes* clínicos em doentes com DPOC não foram amplamente investigados. No entanto, foi demonstrado que os doentes com DPOC, em particular os fumadores, têm maior risco de elevação da EIMC devido à formação de placa aterosclerótica e desenvolvimento de rigidez arterial como resultado de hipoxemia.^{60–62} Outros estudos encontraram associações com o VOP⁶³ e o IAX.⁶⁴ Identificamos lacunas na literatura que precisam de ser examinadas de modo a abordar essas questões de pesquisa

e, embora a recomendação para utilidade clínica seja um pouco diferente, as evidências dos estudos sugerem que a utilização de medições músculo-esqueléticas para avaliar *outcomes* em doentes com DPOC merecem uma investigação mais aprofundada.

Esta revisão tem algumas potenciais limitações. Ao focar em doentes estáveis (isto é, não hospitalizados), os nossos resultados podem não ser generalizáveis para doentes com DPOC instável. Além disso, a heterogeneidade do estudo existe devido a diferenças entre os estudos nas definições de DPOC estável, a duração da estabilidade antes da inclusão no estudo, os critérios de seleção dos doentes, o tempo de seguimento e as definições dos *outcomes*. O nosso objetivo foi abordar este tema usando um modelo de efeitos aleatórios usando as DMPs (que são robustas para diferentes durações de seguimento⁶⁵) e análise de sensibilidade. Não tivemos acesso a dados individuais dos doentes, o que nos permitiria incluir no modelo dados de tempo para o evento, ajustar para um conjunto comum de fatores de confusão e estimar a capacidade discriminativa dos biomarcadores. Sempre que possível, as TRs são apresentados com ajuste para idade, sexo, IMC e tabagismo. Idealmente, os estudos devem ser ajustados para comorbilidades, como hipertensão e diabetes.⁶⁶

Outras potenciais fontes de viés incluem, por exemplo, histórico de apneia do sono, número de internamentos hospitalares anteriores, recrutamento para estudos anteriores e anos de DPOC.

A investigação futura deve concentrar-se na avaliação e validação da capacidade preditiva dos biomarcadores da DPOC, preferencialmente em grandes estudos com maior tempo de seguimento. Deve-se enfatizar a garantia de que os biomarcadores sejam generalizáveis (ou seja, mais diversidade de etnias e comorbilidades) e práticos para a utilização clínica. Os testes como o TC6 não são bem adaptados para a prática clínica, pois exigem tempo e espaço.³² As pesquisas futuras poderiam concentrar-se na validação de testes rápidos e simples, como a SPPB ou os seus componentes. Estes são mais fáceis e rápidos de conduzir, requerem menos espaço e os doentes são menos propensos a necessitar de oxigênio. Os modelos de risco recentemente desenvolvidos podem ajudar a monitorizar os doentes clinicamente diagnosticados com DPOC num estágio inicial da doença para identificar doentes com elevado risco de mortalidade, agudização e hospitalização. Algum trabalho já está a ser realizado, com o grupo de estudo SPIROMICS a desenvolver uma pontuação de debilidade com o objetivo de identificar doentes com DPOC com debilidade, ou seja, extrema falta de ar, capacidade de exercício diminuída e mau estado de saúde.⁶⁷ Além disso, a coorte do estudo *Evaluating the Role of Inflammation in Chronic Airways disease* poderia ajudar a dar respostas a estas perguntas com o objetivo de preencher a lacuna dos biomarcadores.

CONCLUSÕES

Os achados sugerem que o TC6, frequência cardíaca em repouso, fibrinogénio, PCR, CL e IL-6 estão associados a *outcomes* clínicos na DPOC. O processo de revisão extraiu poucos estudos que examinaram a associação entre as medições músculo-esqueléticas (por exemplo, SPPB e CVMQ) e a DPOC. Embora a recomendação para a utilidade clínica seja um pouco diferente, as evidências dos estudos sugerem que justificam mais investigação.

Afiliação dos autores

¹Departamento de Medicina, Medicina Experimental e Imunoterapêutica, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

²Unidade de Epidemiologia Cardiovascular, Departamento de Saúde Pública e Cuidados Primários, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

³Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário de Copenhaga Rigshospitalet, Copenhaga, Dinamarca

⁴Copenhagen City Heart Study, Hospital Frederiksberg, Copenhaga, Dinamarca

⁵Divisão de Pneumologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Botucatu, Brasil

⁶Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos / São Paulo, Brasil

⁷Medicina Interna e Medicina de Emergência, Kantonsspital Aarau, Universidade de Basileia, Aarau, Suíça

⁸LungenClinic Grosshansdorf, Centro Norte de Investigação das Vias Aéreas, Centro Alemão de Investigação do Pulmão, Grosshansdorf, Alemanha

⁹Worldwide Epidemiology, GlaxoSmithKline R&D, Uxbridge, Reino Unido

¹⁰Laboratório do Músculo Respiratório, Royal Brompton Hospital, Londres, Reino Unido

Reconhecimentos O autor e os coautores correspondentes tiveram acesso total aos dados do estudo e assumiram a responsabilidade pela integridade dos dados, a precisão das análises e a decisão de enviar para publicação.

Colaboradores JMF e AMW projetaram o estudo. JMF, MTJ, RF, VAPDL, JLM, PS, HW, BW e HM contribuíram para a recolha de dados. JMF e KLM extraíram os dados. JMF realizou a análise e produziu os números e quadros de resultados. AMW e a KLM forneceram suporte estatístico. JMF escreveu o rascunho inicial do manuscrito. KLM, MIP, IBW e HM contribuíram para a redação do manuscrito. Todos os coautores leram e comentaram o manuscrito.

Financiamento Este estudo foi financiado pela GlaxoSmithKline (RG79358).

Declaração Os pontos de vista e opiniões expressas são da responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente os da Universidade de Cambridge. O financiador do estudo não teve nenhum papel no desenho do estudo, recolha dos dados, análise dos dados, interpretação dos dados ou redação do relatório.

Conflitos de interesses A GlaxoSmithKline, parceira do consórcio, financiou JMF. HM é funcionária da GSK e possui ações e opções de ações da GSK Plc. MIP recebeu doações da GSK fora do âmbito do trabalho submetido. IBW recebeu doações da GSK durante a realização do estudo e fora do âmbito do trabalho submetido.

Consentimento do doente para publicação Não é necessário.

Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisado externamente por pares.

Declaração de partilha de dados A maioria dos dados utilizados na meta-análise estão publicamente disponíveis. Nas situações em que os dados foram inéditos e obtidos do autor correspondente, podem ser solicitadas estatísticas resumidas.

Acesso aberto Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Comercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros os distribuam, misturem, adaptem, construam com base neste trabalho de forma não comercial e licenciem os trabalhos daí resultantes em diferentes termos, desde que o trabalho original seja devidamente citado, e lhe seja dado o devido crédito, que sejam indicadas quaisquer alterações feitas e o uso não seja comercial. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERÊNCIAS

- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- British Thoracic Society and the Primary Care Respiratory Society UK. IMPRESS Guide to the relative value of COPD interventions 2012.
- Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22:37–43.
- Department of Health. An Outcomes Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma in England. London, 2011.
- Chung LP, Lake F, Hyde E, et al. Integrated multidisciplinary community service for chronic obstructive pulmonary disease reduces hospitalisations. *Intern Med J* 2016;46:427–34.
- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008;63:487–92.
- Hersh CP, DeMeo DL, Al-Ansari E, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004;126:1443–51.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD005305.
- Agusti A, Sorrañillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1129–37.
- 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.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411–5.
- Patel MS, Natanek SA, Stratakis G, et al. Vastus lateralis fiber shift is an independent predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:350–2.
- Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:115–20.
- Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, et al. Midhigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–13.
- Celli BR, MacNee W. AT S/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the AT S/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
- Vivodtzev I, Tamsier R, Baguet JP, et al. Arterial stiffness in COPD. *Chest* 2014;145:861–75.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165–85.
- Koutsokera A, Stolz D, Loukides S, et al. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest* 2012;141:396–405.
- Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, et al. C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2017;26:160070.
- Chen YW, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. *PLoS One* 2016;11:e0158843.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–36.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons, 2011.
- Faganelli MM, Tanni SE, Sanchez FF, et al. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2010;339:10–14.
- Ferrari R, Tanni SE, Caram LM, et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2013;14:24.
- Spruit MA, Polkey MI, Celli B, et al. Predicting outcomes from 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Med Assoc* 2012;307:291–7.
- Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015;147:999–1007.
- Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636–46.
- Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:349–56.

- 31 Celli BR, Locantore N, Yates J, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065-72.
- 32 Blumenthal JA, Smith PJ, Durheim M, et al. Biobehavioral Prognostic Factors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results From the INSPIRE-II Trial. *Psychosom Med* 2016;78:153-62.
- 33 de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008;133:1336-43.
- 34 Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, et al. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest* 2007;132:1778-85.
- 35 Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008;31:571-8.
- 36 Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, et al. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J* 2015;22:225-9.
- 37 Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42.
- 38 Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008;134:746-52.
- 39 Cote CG, Dordely LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007;131:696-704.
- 40 Dreyse J, Diaz O, Repetto PB, et al. Do frequent moderate exacerbations contribute to progression of chronic obstructive pulmonary disease in patients who are ex-smokers? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:525-33.
- 41 Ferrari R, Tanni SE, Caram LM, et al. Predictors of health status do not change over three-year periods and exacerbation makes difference in chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:112.
- 42 Ozgür ES, Nayci SA, Özge C, et al. An integrated index combined by dynamic hyperinflation and exercise capacity in the prediction of morbidity and mortality in COPD. *Respir Care* 2012;57:1452-9.
- 43 Mannino DM, Valvi D, Mullerova H, et al. Fibrinogen, COPD and mortality in a nationally representative U.S. cohort. *COPD* 2012;9:359-66.
- 44 Monnikhof E, van der Valk P, van der Palen J, et al. Effects of a comprehensive selfmanagement programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:815-20.
- 45 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2016.
- 46 Jensen MT, Marott JL, Lange P, et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013;42:341-9.
- 47 Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013;309:2353-61.
- 48 Valvi D, Mannino DM, Mullerova H, et al. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:173-82.
- 49 Liu SF, Wang CC, Chin CH, et al. High value of combined serum C-reactive protein and BODE score for mortality prediction in patients with stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2011;47:427-32.
- 50 Moy ML, Teylan M, Danilack VA, et al. An index of daily step count and systemic inflammation predicts clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:149-57.
- 51 Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term prognosis in copd exacerbation: Role of biomarkers, clinical variables and exacerbation type. *COPD* 2015;12:300-10.
- 52 Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008;133:350-7.
- 53 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- 54 Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, et al. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res* 2007;8:92.
- 55 Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease-results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One* 2014;9:e109721.
- 56 Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemostasis* 2000;84:210-5.
- 57 Moore AJ, Soler RS, Cetti EJ, et al. Sniff nasal inspiratory pressure versus IC/ TLC ratio as predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010;104:1319-25.
- 58 Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:215.
- 59 Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, et al. Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study. *Thorax* 2015;70:1131-7.
- 60 Cinarka H, Kayhan S, Gumus A, et al. Arterial stiffness measured by carotid femoral pulse wave velocity is associated with disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care* 2013.
- 61 Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:35-40.
- 62 Fisk M, McEnery CM, Gale N, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: A large case-controlled study. *Hypertension* 2018;71:499-506.
- 63 Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-9.
- 64 Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008;63:306-11.
- 65 Guevara JP, Berlin JA, Wolf FM. Meta-analytic methods for pooling rates when followup duration varies: a case study. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:17.
- 66 Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013;107:1376-84.
- 67 Cooper CB, Barjaktarevic I, Curtis J, et al. A Novel Debility Score Predicts Future Exacerbations And Death In SPIROMICS. A103 COPD: DISEASE PROGRESSION AND PROGNOSIS. *Am Thoracic Soc* 2017:A2721-A21.
- 68 Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Pedone C, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest* 2006;130:1687-94.
- 69 Cano NJ, Pichard C, Roth H, et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540-6.
- 70 Lacasse M, Maltais F, Poirier P, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99:877-86.
- 71 Warner MJ, Rutten FH, de Boer A, et al. Resting heart rate is a risk factor for mortality in chronic obstructive pulmonary disease, but not for exacerbations or pneumonia. *PLoS One* 2014;9:e105152.
- 72 Jennings JH, Digiovine B, Obeid D, et al. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung* 2009;187:128-35.
- 73 Marino DM, Marrara KT, Arcuri JE, et al. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy - a longitudinal study. *Braz J Phys Ther* 2014;18:127-36.
- 74 Dahl M, Vestbo J, Zacho J, et al. C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. *Thorax* 2011;66:197-204.

Pulmiben® Lisina

Carbocisteína, lisinato mono-hidratado

MESTRE EM EFICÁCIA



INFORMAÇÕES ESSENCIAIS:

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 infeções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. **Posologia e modo de administração:** Via oral. 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. População idosa: Utilizar a mesma dose considerada para os adultos. **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 (pode 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, consultar o médico. Pulmiben Lisina contém uma fonte de fenilalanina (aspartamo), o que pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. O medicamento não está contraindicado em doentes com diabetes. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitussícos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito da carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos β_2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistamínicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). **Efeitos indesejáveis:** Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas, reações anafiláticas, asma, broncospasmo, 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. Especial atenção nos doentes asmáticos pelo risco de provocar broncospasmo. Nestes casos deve-se interromper o tratamento. Medicamento não sujeito a receita médica. RCM entregue em separado. Texto elaborado em abril 2018. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Dom António Ribeiro nº9, 1495-049 Algés.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Zheng JP, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2008; 371:2013-8. 2. L. Allegra et al., Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Bronchitis with Carbocysteine Lysine Salt Monohydrate: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Respiration* 1996;63:174-180.



GRUPO ITALFARMACO

Rua Dom António Ribeiro, 9 - 1495-049 Algés
www.italfarmaco.pt

Ajudar, dificultar, esconder e prejudicar: o que podemos aprender das interações entre *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* durante as infecções respiratórias?

Dominique Hope Limoli,¹ Lucas R Hoffman²

¹Microbiologia e Imunologia, Universidade de Iowa Faculdade de Medicina Roy J e Lucille A Carver, Iowa City, Iowa, EUA

²Departamentos de Pediatria e Microbiologia, Universidade de Washington, Seattle, Washington, EUA

Correspondência para

Dr. Dominique Hope Limoli, Microbiologia e Imunologia, Universidade de Iowa Faculdade de Medicina Roy J e Lucille A Carver, Iowa City IA 52242, EUA; dominique-limoli@uiowa.edu

Recebido a 18 de setembro de 2018

Revisto a 10 de janeiro de 2019

Aceite a 14 de janeiro de 2019

Publicado inicialmente online a 18 de fevereiro de 2019



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. A reutilização é permitida sob a CC BY-NC. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

Estudos recentes de secreções respiratórias humanas utilizando técnicas independentes de cultura encontraram uma coleção surpreendentemente diversa de micróbios. As interações entre os elementos da comunidade podem afetar profundamente a sobrevivência microbiana, a persistência e a suscetibilidade aos antibióticos e, consequentemente, a progressão da doença. Estudos sobre interações polimicrobianas na microbiota humana mostraram que as composições taxonômicas e estruturais, e os comportamentos resultantes, das comunidades microbianas diferem substancialmente das suas espécies constituintes individualmente e nas vias de importância clínica. Estes estudos envolveram principalmente microbiomas orais e gastrointestinais. Embora o campo da doença respiratória polimicrobiana seja relativamente recente, as descobertas iniciais sugerem que os membros da microbiota do trato respiratório também competem e cooperam de formas que podem influenciar os *outcomes* da doença. Os esforços que estão a decorrer, portanto, concentram-se em como estas descobertas podem dar informação para abordagens mais “esclarecidas” e racionais para combater as infecções respiratórias. Entre as doenças respiratórias mais comuns envolvendo infecções polimicrobianas estão a fibrose quística (FQ), bronquiectasias não relacionadas com a FQ, DPOC e pneumonia associada à ventilação mecânica. Embora a microbiota respiratória possa ser diversa, dois dos membros mais comuns e mais bem estudados são o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*, que exibem uma série de interações competitivas e cooperativas. Aqui, fazemos uma revisão do estado da investigação sobre a coinfeção pulmonar com estes patógenos, incluindo a sua prevalência, associações combinadas e independentes com os *outcomes* dos doentes e os mecanismos dessas interações que poderiam influenciar a saúde dos pulmões. Porque a coinfeção por *P. aeruginosa*-*S. aureus* é comum e bem estudada na FQ. Esta doença serve de paradigma para as nossas discussões sobre estes dois organismos e informa as nossas recomendações para futuros estudos de interações polimicrobianas na doença pulmonar.

INTRODUÇÃO

Estudos recentes de secreções respiratórias humanas utilizando técnicas independentes de cultura encontraram uma coleção surpreendentemente diversa de micróbios. As interações entre os elementos da comunidade podem afetar profundamente a sobrevivência microbiana, a persistência e a suscetibilidade aos antibióticos e, consequentemente, a progressão da doença. Estudos sobre interações polimi-

crobianas na microbiota humana mostraram que as composições taxonômicas e estruturais, e os comportamentos resultantes, das comunidades microbianas diferem substancialmente das suas espécies constituintes individualmente e nas vias de importância clínica. Estes estudos envolveram principalmente microbiomas orais e gastrointestinais. Embora o campo da doença respiratória polimicrobiana seja relativamente recente, as descobertas iniciais sugerem que os membros da microbiota do trato respiratório também competem e cooperam de formas que podem influenciar os *outcomes* da doença. Os esforços que estão a decorrer, portanto, concentram-se em como estas descobertas podem dar informação para abordagens mais “esclarecidas” e racionais para combater as infecções respiratórias. Entre as doenças respiratórias mais comuns envolvendo infecções polimicrobianas estão a fibrose quística (FQ), bronquiectasias não relacionadas com a FQ, DPOC e pneumonia associada à ventilação mecânica. Embora a microbiota respiratória possa ser diversa, dois dos membros mais comuns e mais bem estudados são o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*, que exibem uma série de interações competitivas e cooperativas. Aqui, fazemos uma revisão do estado da investigação sobre a coinfeção pulmonar com estes patógenos, incluindo a sua prevalência, associações combinadas e independentes com os *outcomes* dos doentes e os mecanismos dessas interações que poderiam influenciar a saúde dos pulmões. Porque a coinfeção por *P. aeruginosa*-*S. aureus* é comum e bem estudada na FQ. Esta doença serve de paradigma para as nossas discussões sobre estes dois organismos e informa as nossas recomendações para futuros estudos de interações polimicrobianas na doença pulmonar.

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES POR *P. AERUGINOSA* E *S. AUREUS* NA FIBROSE QUÍSTICA: COMPETIR OU COEXISTIR?

O *S. aureus* é o microrganismo mais frequência cultivado e, muitas vezes, o mais precoce, a partir de amostras respiratórias de FQ. Em 2016, mais de 70% das pessoas com FQ nos EUA tinham cultura positiva para *S. aureus* e aproximadamente 30% dos indivíduos com idades compreendidas entre os 10 e os 30 anos eram positivos para *S. aureus* resistente à metilina (MRSA).⁵ A *P. aeruginosa*, por outro lado, aparece nas culturas apenas de forma intermitente em doentes jovens com FQ, mas mais tarde torna-se predominante, com aproximadamente 60% dos doentes infetados aos 30,5 anos. Os padrões gerais inversos de infecção por *P. aeruginosa* e *S. aureus* conduziram à especulação de que a competição entre estes

Para citar: Limoli DH, Hoffman LR. Thorax 2019;74:684–692.

Quadro 1 Infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus* na doença pulmonar

Estudo	Número	País	Idade (anos)	Espécime	Análise	<i>P. aeruginosa</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Coinfecção (%)	Outcome analisado?
Fibrose quística*									
35	n = 283	Alemanha	0–57 (md 7)	Várias †	Cultura	NA	59	29	Sim
36	n = 354	EUA	6–32,8 (média 15,7)	Várias	Cultura	30 ‡	11,9§	11,0¶	Sim
40	n = 234	EUA	25,4 ± 10,9	Várias	Cultura	26	32	31	Sim
37	n = 84	Canadá	> 18	Expetoração	Cultura	60	24	12	Sim
39	n = 100	EUA	0,4 a 16,9 (média 9,1)	Várias	Cultura	46	88	40?	Não
41	n = 419	França	23,1 ± 9,8 (média ± SD)	Expetoração	Cultura	67	72	60	Sim
43	n = 111	EUA	<6	LBA	Cultura	53	24	18	Sim
44	n = 81	EUA	≤13	OF	Cultura	19	33	8,6	Sim
Bronquiectasias não-FQ									
86	n = 150	Arábia Saudita	7,3 ± 4,1 (média ± DP)	NF, expectoração	Cultura	16	7	ND	Não
87	n = 93	Reino Unido	1,6–18,8 (md 7,2)	Várias	Cultura	6	8	ND	Não
88	n = 111	Turquia	1–17,5 (md 7,4)	Expetoração	Cultura	11	17	ND	Não
89	n = 136	Reino Unido	3–18 (md 12,1)	Várias	Cultura	11	4	ND	Não
90	n = 92	Irlanda	1,5–13 (md 6,4)	Expetoração, LBA	Cultura	9	15	ND	Não
91	n = 104	Austrália	0,4–12,9 (md 2,4)	LBA	Cultura	0	3	0	Não
92	n = 113	Austrália	0,4–12,9 (md 2,4)	LBA	Cultura	2	5	0	Sim
93	n = 2596	Vários (Europa)	57–74 (md 67)	Várias	Cultura	15	6	ND	Sim, não coinfeção
Pneumonia associada ao ventilador									
94	n = 12	Reino Unido	23–70 (md 43,5)	LBA	16S Sequenciação	350 000 OTU †	150 000 OTU	ND	Não
95	n = 43	EUA	65,9 ± 16,8	LBA	Cultura	40	28	ND	Não
96	n = 36	Índia	18–78	AET	Cultura	3,77	9,43	0	Não
97	n = 20	Reino Unido	20–79	TET	16S DGGE	20	30	5	Não
98 ‡	n = 107	Reino Unido	> 18 (média 54)	Dentária, LBA, LAN	Cultura PCR	23,29,4	43,37,14	10, ND, ND	Não

* Para a FQ, apenas estão incluídos estudos que relatam coinfeção.

† Esfregaço de tosse, expectoração ou lavado broncoalveolar (LBA).

‡ Infecção crônica > 50% de culturas positivas.

§ MRSA crônico (≥3 culturas anteriores positivas).

¶ Coinfecção crônica com *P. aeruginosa* e MRSA.

FQ, fibrose quística; DGGE, eletroforese em gel de gradiente desnatante; AET, aspiração endotraqueal; TET, tubo endotraqueal; md, mediana; MRSA, *S. aureus* resistente à meticilina; NA, não analisado; LAN, lavado alveolar não direcionado; NF, nasofaríngeo; OF, esfregaços orofaríngeos; UTO, unidades taxonômicas operacionais.

organismos impede a sua coexistência durante a infecção ou que as condições que favorecem a persistência destes organismos nas vias aéreas estão presentes em diferentes fases da infecção pulmonar por FQ.

A exclusão / inclusão interespecies recíproca durante a infecção respiratória pode influenciar os padrões de infecção

A especulação de que o *S. aureus* pode prevenir ou retardar a aquisição inicial de infecções por *P. aeruginosa* é baseada, em parte, em estudos que indicam que doentes pediátricos submetidos ao tratamento profilático anti-*Staphylococcus* podem ter um risco maior de infecções por *P. aeruginosa*.^{10–12} O impacto clínico destes resultados é controverso, no entanto, resultando em diferentes recomendações internacionais sobre a utilização de antibióticos para infecções pediátricas por *S. aureus*.^{13–14} Enquanto um estudo observacional longitudinal recente realizado em crianças com FQ a receber profilaticamente flucloxacilina no Reino Unido confirmou existir uma associação entre a profilaxia e a detecção precoce da *P. aeruginosa*, ainda não se sabe se ocorreu devido à redução da infecção por *S. aureus*.¹⁰ Um estudo recente também procurou informações sobre esta questão utilizando dados da *US CF Foundation Patient Registry Database* (CFFPRD, 28.942 doentes com 6 anos ou mais de idade) para questionar como a identificação de cada um dos patógenos mais prevalentes na FQ influencia a presença e aquisição futura de outro patógeno.¹⁵ Em análises transversais, a detecção de *P. aeruginosa* foi negativamente associada à detecção simultânea de MSSA, complexo de *B. cepacia*, *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans* (OR ~ 0,5) e positivamente associada a espécies de *Aspergillus* (OR ~ 1,5). O *A. xylosoxidans* exibiu uma associação negativa com a *B. cepacia* (OR ~ 0,7), enquanto, em contraste, a *S. maltophilia* foi positivamente associada com espécies de *Aspergillus* (OR > 2,5), sugerindo que estas coinfeções são comuns. Associações positivas entre *Aspergillus* e *P. aeruginosa*

ou *S. maltophilia* sugerem que estes organismos interagem competitivamente durante a infecção ou que o ambiente físico-químico da via aérea não é concorrentemente adequado para ambos os patógenos. Os autores examinaram então se a presença de um organismo era um preditor da presença de outro no ano seguinte. A detecção de MSSA, complexo de *B. cepacia*, *S. maltophilia* e *A. xylosoxidans* foram todos associados negativamente com a detecção de *P. aeruginosa* no ano seguinte. Estes dados suportam a hipótese de que as infecções por *P. aeruginosa* podem ser retardadas, direta ou indiretamente, pela presença de outros patógenos da FQ.

Por outro lado, algumas observações suportam a hipótese contrária de que a colonização precoce por *S. aureus* promove a aquisição de *P. aeruginosa*. Por exemplo, uma análise longitudinal do CFFPRD identificou a detecção de *S. aureus* como um fator de risco para a aquisição precoce de *P. aeruginosa*.¹⁶ No laboratório, Cigana *et al* objetivaram estabelecer um modelo murino mimetizando padrões de infecção observados em doentes com FQ infectando camundongos com *S. aureus* embebidos em esferas de ágar, seguidos por infecção por *P. aeruginosa* embebidas em ágar.¹⁷ Enquanto a pré-infecção por *S. aureus* não alterou a carga total de *P. aeruginosa* recuperada do pulmão, a depuração de *P. aeruginosa* e a mortalidade dos camundongos foi reduzida, o que os autores citaram como evidência para uma transição melhorada para a infecção crônica por *P. aeruginosa*. O exame histológico da coinfeção revelou que o *S. aureus* formou lesões semelhantes a abscessos no parênquima pulmonar, enquanto a *P. aeruginosa* foi encontrada principalmente no lúmen brônquico, sugerindo que o *S. aureus* influencia indiretamente a colonização por *P. aeruginosa* neste modelo. Não está claro como estas observações se relacionam com as infecções em doentes com FQ, dado que estes camundongos eram selvagens e que a formação de abscessos por *S. aureus* não é geralmente observada durante a infecção na via aérea humana com FQ. São

necessários mais estudos para determinar se, e como as infecções precoces por *S. aureus* podem influenciar a aquisição de *P. aeruginosa* durante a doença respiratória.

A *P. aeruginosa* exclui competitivamente o *S. aureus*? Nos estádios finais da infecção por FQ, a *P. aeruginosa* é mais frequentemente o organismo predominante.¹⁸ Acredita-se que este padrão se deva, em parte, à capacidade da *P. aeruginosa* superar outros organismos. Além disso, a prevalência de infecções por *S. aureus* mais tarde na vida tem aumentado nos últimos anos, uma tendência frequentemente atribuída à adoção generalizada de estratégias agressivas de irradiação da *P. aeruginosa*.⁵ No entanto, com o *S. aureus*, é desafiador estabelecer uma ligação direta entre a competição interespecies e as tendências clínicas observadas. Em laboratório, estudos *in vitro* demonstram que os isolados iniciais de *P. aeruginosa* excluem competitivamente o *S. aureus* durante a cocultura,^{19–23} sustentando a hipótese de que a infecção por *P. aeruginosa* diminui a probabilidade de infecção por *S. aureus*. Estas hipóteses são apoiadas por vários estudos *in vitro* que demonstram que a *P. aeruginosa* pode inibir o crescimento ou reduzir a viabilidade do *S. aureus* através de múltiplos mecanismos, incluindo sequestro de ferro, produção de proteases extracelulares e surfactantes, e inibição da respiração do *S. aureus* via produção de metabólitos secundários redox-ativos, incluindo 2-heptil-4-hidroxiquinolina-N-óxido (HQNO) e a molécula de fenazina, a piocianina.^{20 23–32} Como discutido abaixo, estas interações são, por sua vez, impactadas por alterações genéticas adaptativas da *P. aeruginosa* durante a infecção crônica, complicando ainda mais este modelo de interação.^{33 34} Os mecanismos destas interações foram extensivamente revistos noutras publicações e encaminhamos o leitor para as excelentes revisões de Hotterbeek *et al*⁸ e Nguyen *et al*.⁹

Um terço dos doentes com FQ está coinfetado com *P. aeruginosa* e *S. aureus*

No entanto, algumas observações clínicas estão em desacordo com estes modelos de competição interespecies; por exemplo, o isolamento concomitante destes organismos é comum na doença respiratória da FQ e também em outras doenças respiratórias e nas infecções crônicas de feridas. O quadro 1 apresenta um resumo dos estudos clínicos que relatam coinfeção com *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Para a FQ, foram relatadas frequências de coinfeção variando entre 8,6% e 60% dos doentes, com média de 28,3% (oito estudos independentes, 1432 doentes no total). As maiores taxas de coinfeção foram observadas em doentes com 20 e poucos anos, mas também foram relatadas frequências substanciais em doentes entre os 8 e os 55 anos.^{35–37}

Identificar definições consistentes e clinicamente significativas para “infecção” para organismos individuais é um desafio para as doenças crônicas, um problema que é amplificado ainda mais quando aplicado a infecções polimicrobianas. Assim, não são surpreendentes os desafios encontrados usando dados epidemiológicos para discernir relações funcionais. Para a FQ, as monoinfecções são mais frequentemente definidas utilizando modificações dos “Critérios de Leeds” para a *P. aeruginosa*. As categorias fornecidas por esta definição incluem nunca ter uma cultura positiva, não ter uma cultura positiva nos últimos 12 meses, infecção intermitente (menos de 50% das culturas positivas no último ano) e infecção crônica (mais de 50% das culturas no ano anterior foram positivas).³⁸ Para a infecção polimicrobiana, alguns estudos consideraram os doentes coinfetados quando estavam intermitentemente ou cronicamente infetados com ambos os organismos no último ano.^{36 37 39} Embora útil para identificar doentes com coinfeção possível ou provável, estes critérios não exigem que uma única amostra respiratória deve ser positiva para ambos os organismos. Outros estudos incluem apenas doentes que tiveram cultura positiva para ambos os organismos nas mesmas amostras respiratórias

durante qualquer ponto no período do estudo ou em pontos de tempo específicos.^{40–44} Esta definição diminui a taxa de falsos positivos, mas sem examinar várias amostras, pode excluir doentes devido a erros de amostragem. A definição adequada da coinfeção também pode ser influenciada pelos métodos de amostragem utilizados, particularmente em crianças pequenas, que muitas vezes não expetoram. Alguns estudos indicam que tanto as culturas de expetoração como de esfregaços da orofaringe podem, em alguns contextos e para organismos específicos, refletir a microbiologia das vias aéreas inferiores identificadas por lavado broncoalveolar (LBA)⁴⁵ ou amostragem direta de tampões mucosos através de amostragem com escova protegida (EP)⁴⁶, enquanto outros estudos consideraram tais correlações pobres. Por exemplo, Seidler *et al* descobriram que, embora o valor preditivo positivo de ambos os esfregaços para identificação de *P. aeruginosa* fosse 100%, em comparação com o LBA, os valores preditivos positivos destes dois tipos de amostras para o *S. aureus* foram de apenas 57% e 41%, respectivamente.⁴⁵ Assim, as taxas de monoinfecção e coinfeção por *S. aureus* podem ser subestimadas utilizando estas amostras. Por outro lado, os valores preditivos negativos da expetoração e esfregaços da garganta para a *P. aeruginosa* foram 60% e 50%, respetivamente, enquanto para o *S. aureus* foram ambos de 100%. Estes resultados e os de outros estudos,⁴⁷ ressaltam a importância de considerar o tipo de amostra ao descrever a prevalência de organismos específicos em doentes com FQ. Adicionalmente, pouco se sabe sobre quão bem uma amostra de expetoração individual reflete adequadamente a diversidade da comunidade das vias aéreas da totalidade da árvore aérea de um doente. Por exemplo, amostras de expetoração em série do mesmo doente poderiam ser originárias de diferentes localizações anatómicas. No entanto, pelo menos um estudo é tranquilizador a este respeito: avaliando comunidades em diferentes áreas da via aérea por amostragem EP e LBA, em indivíduos com FQ com doença pulmonar leve a moderada, Hogan *et al* encontraram comunidades altamente semelhantes entre todos os locais amostrados em oito de nove indivíduos.⁴⁶ Para uma discussão mais detalhada sobre a influência da recolha de espécimes de FQ na determinação da composição da comunidade microbiana, encaminhamos o leitor para uma revisão recente.⁴⁸

A abundância relativa de cada organismo também é suscetível de influenciar a presença e/ou a magnitude das interações microbianas potencialmente relevantes. Vários estudos recentes utilizaram métodos independentes de cultura para examinar quantitativa e longitudinalmente a dinâmica da comunidade do microbioma das vias aéreas na FQ durante alterações no estado clínico, terapêutica antimicrobiana e restauração da atividade do regulador da condutância transmembrana da FQ (CFTR) (consulte por favor as revisões recentes sobre este tópico^{49 50}). No entanto, enquanto estudos de doentes com FQ examinaram rigorosamente a coocorrência (presença e ausência simultâneas) de organismos na expetoração,⁵¹ o exame de como os níveis variáveis de espécies microbianas específicas influenciam a presença ou a quantidade de outra espécie nestes estudos é limitado. Um estudo fora da FQ realizou tal análise incluindo 60 doentes adultos com bronquiectasias e determinou que, quando a abundância de *P. aeruginosa* era elevada, a de *H. influenza* era baixa, e vice-versa, sugerindo uma relação competitiva entre as duas espécies.⁵² Outros estudos deste tipo podem ajudar a definir melhor as relações entre patógenos respiratórios.

INFLUÊNCIA DE *P. AERUGINOSA* E *S. AUREUS* NOS OUTCOMES DOS DOENTES

A coinfeção pode correlacionar-se com os maus *outcomes* para os doentes com FQ

A doença pulmonar obstrutiva progressiva com bronquiectasias é a principal causa de morbilidade e mortalidade em

doentes com FQ.⁵ A infecção crônica por *P. aeruginosa* tem sido associada, em múltiplos estudos, a piores *outcomes*, incluindo sobrevida, função pulmonar, agudizações pulmonares e estado nutricional.⁵³⁻⁵⁵ Entretanto, a influência individual das infecções por *S. aureus* nos *outcomes* na FQ é menos clara. Embora os dados sugiram que as infecções por *S. aureus* estão associadas a aumento da inflamação das vias aéreas inferiores e risco de bronquiectasias, principalmente em estudos pediátricos,^{42 43 56} outros encontraram uma associação entre a colonização por *S. aureus* e doença mais leve, particularmente em doentes adultos.^{37 57} Para os doentes coinfectados, o acumulado de evidências de vários estudos independentes sugere uma associação entre a coinfeção e a pior função pulmonar, aumento do número de agudizações pulmonares, da utilização de antibióticos intravenosos por ano, da taxa de diabetes relacionada com a FQ e risco de morte, comparativamente com os doentes infectados apenas por *P. aeruginosa* ou *S. aureus* (outros patógenos podem estar presentes).^{36 40 41 44} Doentes coinfectados por *P. aeruginosa* e MRSA são consistentemente relatados como tendo os piores resultados entre os doentes com qualquer uma destas duas espécies.^{36 41} Enquanto em cada estudo, os doentes coinfectados (*P. aeruginosa* com *S. aureus*, ou MSSA ou MRSA) apresentam piores *outcomes* em comparação com os doentes infectados por *S. aureus* (MSSA ou MRSA), nem todos os estudos realizados até agora observaram piores *outcomes* comparativamente com a *P. aeruginosa* isoladamente.^{35 37} Enquanto o último estudo consistia em apenas um pequeno grupo de doentes, as razões para as diferenças nas observações deste estudo e o de Schwerdt *et al* permanecem pouco claras; estas podem resultar de diferentes demografias, estratégias de tratamento ou definições de “coinfeção”.

Interações putativas interespecíficas que influenciam a saúde do doente

As correlações observadas em alguns estudos entre a coinfeção por *P. aeruginosa* e *S. aureus* e os resultados desfavoráveis dos doentes levantam questões sobre por que estes doentes podem fazê-lo de forma inadequada, e se as interações entre espécies geram observações clínicas. Estudos *in vitro* identificaram vários mecanismos possíveis, que são ilustrados na figura 1 e descritos detalhadamente abaixo.

As interações influenciam a produção de fatores de virulência microbiana e outros exoprodutos

Tanto a *P. aeruginosa* como o *S. aureus* elaboram uma série de produtos secretados que foram demonstrados numa variedade de modelos para permitir que as células bacterianas evitem a morte devido a agentes imunológicos inatos, adquiram nutrientes essenciais, adiram a superfícies e a outras células e disseminem para novos locais. Embora as evidências sejam limitadas em relação à relevância clínica de muitos destes exoprodutos, vários estudos de laboratório mostraram que as interações interespecíficas entre estes dois patógenos alteram frequentemente a produção do fator de virulência por uma ou ambas as espécies, potencialmente influenciando a patogênese, persistência e / ou suscetibilidade a antibióticos.

Para o *S. aureus*, a cocultura com a *P. aeruginosa* pode alterar a expressão de pelo menos três fatores de virulência potencialmente importantes: Leucocidina de Pantón-Valentine (PVL, também chamada de LukSF), alfa-hemolisina (Hla) e a proteína A do *S. aureus* (SpA), como demonstrado *in vitro* ou durante a coinfeção num modelo de queimadura porcina de espessura parcial.⁵⁸ A PVL e a Hla têm habilidades potentes para provocar a lise das células do hospedeiro, como neutrófilos, resultando em necrose tecidual. Relativamente à SpA, que existe nas formas secretada e ligada à membrana, foi demonstrado que influencia os comportamentos da *P. aeruginosa*, que acredita-se serem

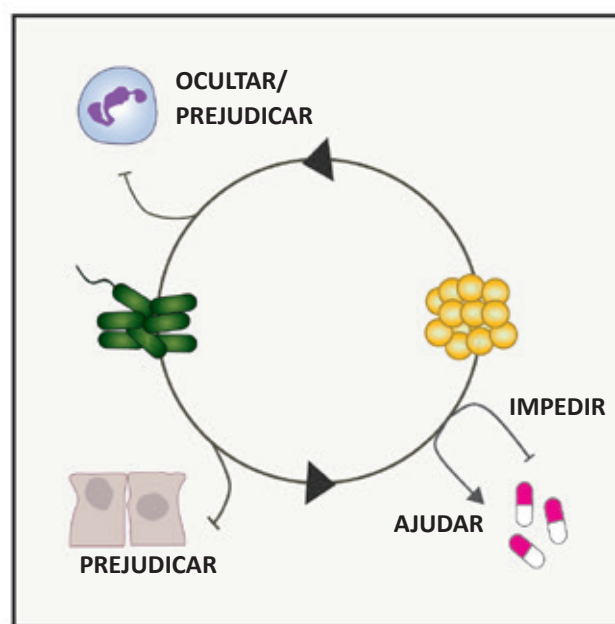


Figura 1 Modelo de interações interespecíficas na doença pulmonar. São apresentados exemplos de como as interações bacterianas conhecidas durante as infecções polimicrobianas podem alterar a imunidade inata do hospedeiro (ocultar ou prejudicar), a suscetibilidade aos antibióticos (ajudar ou impedir) ou danificar o microambiente pulmonar (prejudicar).

necessários para a colonização e sobrevivência durante a infecção das vias aéreas por FQ. A SpA secretada pelo *S. aureus* liga-se a moléculas na superfície celular da *P. aeruginosa*, incluindo o polissacarídeo Psl (locus do polissacarídeo da *Pseudomonas*) e um apêndice de motilidade, pilus tipo IV (T4P). Estas interações resultam tanto na inibição da formação do biofilme quanto na proteção à fagocitose pelos neutrófilos.⁵⁹ Entre estas interações, talvez a evidência mais forte de relevância clínica seja para a SpA: um estudo recente sugere que esta interação interespecífica pode proteger a *P. aeruginosa* da erradicação por antibióticos em doentes jovens com FQ.⁶⁰ Estes estudos destacam o potencial da *P. aeruginosa* para modular os comportamentos da virulência e outras funções clinicamente relevantes do *S. aureus*; no entanto, ainda permanece muito por ser estudado neste novo campo.

A *P. aeruginosa* também tem o potencial de produzir um extenso arsenal de determinantes de virulência, que podem ser influenciados pela presença do *S. aureus* durante a coinfeção. Muitos dos determinantes de virulência discutidos anteriormente, que podem fornecer à *P. aeruginosa* uma vantagem competitiva durante o seu crescimento com o *S. aureus*, também são capazes de infligir danos colaterais significativos nas vias aéreas. Por exemplo, foi demonstrado que a *P. aeruginosa*, durante a cocultura *in vitro* com o *S. aureus*, aumenta a expressão dos genes necessários para a produção do sinal de quinolona da *Pseudomonas*, que regula a expressão dos fatores de virulência da *P. aeruginosa*, incluindo a piocianina e a elastase.^{22 27} A piocianina é um pigmento redox-ativo secretado que promove a virulência ao interferir com várias funções celulares das células hospedeiras, incluindo o transporte de eletrões, respiração celular, metabolismo energético, expressão dos genes e mecanismos imunes inatos.⁶¹ A elastase é uma protease secretada com vasta especificidade para o substrato que pode danificar diversas moléculas do hospedeiro, incluindo elastina, colágenos tipo I e IV, laminina, imunoglobulinas A e G, componentes do complemento e inibidor da β antiproteínase.⁶² Outros fatores anti-estafilocócicos produzidos pela *P. aeruginosa* capazes de infligir danos significativos no meio respiratório incluem o HQNO (acima discutida), os sideróforos pioverdina e pioquelina, e ramnolípido.⁶³ Entretanto, é atualmente desconhecida

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POLIMICROBIANAS: LIÇÕES A RETIRAR

1. São necessárias definições precisas de infecções polimicrobianas para melhorar os estudos epidemiológicos.
2. As interações interespecíes podem influenciar a resposta à terapêutica e a saúde do doente.
3. As interações *in vitro* nem sempre refletem o comportamento *in vivo*.
4. A adaptação bacteriana e diversificação conduzem a comunidades dinâmicas complexas.
5. Interações complexas e opostas podem predominar em diferentes fases da infecção.

Figura 2 Infecções respiratórias polimicrobianas: lições a retirar.

se a expressão destes fatores aumenta durante a coinfeção com o *S. aureus* e se são responsáveis por diferenças associadas nos *outcomes* clínicos.

As interações polimicrobianas influenciam a tolerância antimicrobiana

Outros danos que podem ocorrer no doente quando o *S. aureus* responde e / ou se adapta à presença da *P. aeruginosa*. Em níveis de outra forma subletais para o *S. aureus*, muitos exoprodutos da *P. aeruginosa* também demonstraram influenciar a sobrevivência do *S. aureus* na presença de antibióticos clinicamente relevantes. Por exemplo, a inibição do transporte de eletrões pelo HQNO e pelas fenazinas produzidas pela *P. aeruginosa* pode aumentar a tolerância aos antimicrobianos de primeira linha para o *S. aureus*, incluindo a vancomicina, a tobramicina e a ciprofloxacina.^{23 64 65} Os ramnolipídeos, por outro lado, aumentam a captação e a sensibilidade do *S. aureus* para a tobramicina.⁶⁶ A produção destes exoprodutos varia entre os isolados clínicos de doentes com FQ e sob diferentes condições ambientais; assim, a suscetibilidade do *S. aureus* ao tratamento pode variar entre os doentes dependendo da composição de suas comunidades microbianas.^{67 68} Além disso, o *S. aureus* também pode adaptar-se geneticamente à exposição prolongada aos exoprodutos inibidores da respiração da *P. aeruginosa* através da formação de variantes pequenas colónias (VPC) mutantes. As VPC exibem alterações no transporte de eletrões, que conferem simultaneamente crescimento lento na maioria dos meios laboratoriais, redução da morte por *P. aeruginosa* em comparação com estirpes selvagens da mesma família^{20 23} e resistência a muitos antibióticos.⁶⁹ As VPCs são comumente encontradas em doentes com FQ⁷⁰ e estão associadas um aumento do declínio da função pulmonar.³⁹

As interações polimicrobianas podem influenciar a imunidade do hospedeiro

O lúmen das vias aéreas na FQ é caracterizado por resposta inflamatória, excessiva, sustentada e ineficaz, dominada por neutrófilos, que se correlaciona intimamente com a progressão da doença.⁷¹ Mais especificamente, os estudos mostraram desregulação dos mediadores pró-inflamatórios, como a IL-17⁷² e fatores pró-resolução.⁷³ Assim, um mecanismo através do qual as interações interespecíes podem influenciar a saúde pulmonar é a alteração das respostas imunitárias do hospedeiro. Descobertas de experiências de cocultura com células hospedeiras *in vitro* demonstraram que uma espécie pode interferir

na resposta inflamatória de outra; por exemplo, observou-se que o *S. aureus* suprime a produção de IL-8 das células epiteliais das vias aéreas expostas a exoprodutos da *P. aeruginosa*⁷⁴; da mesma forma, os exoprodutos do *S. aureus* demonstraram inibir a fagocitose por parte dos neutrófilos da *P. aeruginosa*.⁵⁹ Por outro lado, um estudo de coinfeção num modelo de queimaduras de suínos revelou aumento da inflamação e atraso na cicatrização no local da coinfeção, comparativamente com feridas infetadas por uma única espécie.⁷⁵ Clinicamente, as crianças que participaram no estudo AREST-CF e que tiveram cultura positiva para *P. aeruginosa* e *S. aureus* apresentaram marcadores de inflamação no LBA significativamente mais elevados do que as crianças nas quais não foi detetada nenhuma das espécies, com uma tendência não significativa de maior inflamação nas crianças coinfetadas em comparação com as crianças infetadas por uma única espécie.⁴² A investigação de Sagel *et al* sobre a relação entre a coinfeção e a inflamação mostrou que a coinfeção está significativamente correlacionada com o aumento dos marcadores de inflamação no líquido LBA comparado com a infeção por um dos patógenos.⁴³ No entanto, não foram observadas interações significativas entre a *P. aeruginosa* e o *S. aureus* neste modelo, sugerindo que os efeitos sobre a resposta inflamatória foram aditivos, e não sinérgicos. A consideração destes achados clínicos coletivos, em modelos animais e *in vitro* evidenciam a dificuldade de definir os efeitos pró-inflamatórios líquidos da coinfeção por duas espécies num sistema complexo com diversos tipos de células hospedeiras, fenótipos bacterianos e condições físico-químicas teciduais.

MECANISMOS DE COEXISTÊNCIA

Como a *P. aeruginosa* e o *S. aureus* coexistem na via aérea na FQ, apesar do seu grande potencial para competição? Os fatores putativos que promovem a coexistência durante a infeção foram identificados tanto do lado bacteriano como do lado do hospedeiro e são descritos detalhadamente abaixo.

Adaptação microbiana

A *P. aeruginosa* é conhecida pela sua capacidade de se adaptar fenotipicamente e geneticamente às alterações das condições durante a infeção crónica, e tais adaptações demonstraram recentemente aumentar a coexistência com o *S. aureus*. Não se sabe se estas adaptações ocorrem em resposta ao *S. aureus* ou a outras pressões seletivas não identificadas, mas está claro que os isolados de *P. aeruginosa* adaptados à FQ são mais capazes de coexistência pacífica *in vitro* com o *S. aureus*. Grupos independentes investigaram o comportamento competitivo de isolados da *P. aeruginosa* isogénica da FQ recolhidos durante diferentes estádios evolutivos da infeção e descobriram que, enquanto as estirpes de laboratório e isolados iniciais de *P. aeruginosa* geralmente superam o do *S. aureus* *in vitro*, os isolados tardios da FQ exibem um comportamento mais do tipo comensal com o *S. aureus* durante a cocultura. Frydenlund Michelsen *et al* determinaram que os isolados tardios exibem um perfil metabólico alterado em comparação com os isolados precoces, onde a produção diminuída da 4-hidroxi-2-alquilquinolina pelos isolados tardios de *P. aeruginosa* permitiu a sobrevivência do *S. aureus*.⁶⁵ Observamos recentemente o comportamento comensal em isolados de *P. aeruginosa* de doentes com FQ coinfetados em comparação com isolados de doentes com cultura negativa para *S. aureus*. Isolados com antagonismo reduzido exibiram um fenótipo característico dos isolados tardios da FQ - superprodução do exopolissacarídeo, alginato (referido como mucóide) - que consequentemente reduziu a produção do sinal de quinolona da *P. aeruginosa*, sideróforos e ramnolipídeos, cada um dos quais é necessário para a total virulência da *P. aeruginosa* contra o *S. aureus*.¹⁹ Tognon *et al* também desenvolveram *P. aeruginosa* *in vitro* na presença de *S. aureus* e identificaram mutações

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POLIMICROBIANAS: (algumas) QUESTÕES POR RESPONDER

1. Como as interações interespecíficas influenciam a função pulmonar e como as diferentes terapêuticas modificam estas relações?
2. Como estão localizadas espacialmente as comunidades durante a infecção e quanto a sua distribuição é estável ou dinâmica?
3. As interações competitivas/cooperativas resultam em exclusão/inclusão durante a infecção?
4. Como estas interações impactam o ambiente hospedeiro e a imunidade?
5. Podem as interações prejudiciais serem prevenidas ou as interações benéficas serem exploradas para melhorar os *outcomes* do doente?

Figura 3 Infecções respiratórias polimicrobianas: (algumas) questões por responder.

nos genes da *P. aeruginosa*, envolvidos na produção de antígeno-O; no entanto, o papel dessa modificação nas interações do *S. aureus* ainda não está claro.⁷⁷ O *S. aureus* também pode adaptar-se aos exoprodutos da *P. aeruginosa* de uma forma que promova a coexistência. Como discutido acima, as VPCs de *S. aureus* resistentes a estes exoprodutos da *P. aeruginosa* podem emergir após cocultura prolongada, permitindo que estes dois organismos cresçam juntos *in vitro*.^{23 32} Enquanto alguns estudos identificaram outras alterações adaptativas em isolados de *S. aureus* da FQ que poderiam facilmente facilitar a coinfeção, como no metabolismo e na depuração de ferro,⁷⁸ a adaptação do *S. aureus* permanece relativamente não estudada comparativamente com a *P. aeruginosa*.

Fatores do hospedeiro

A coexistência também pode ser facilitada por certas características físico-químicas das vias aéreas na FQ. Tem sido colocada a hipótese de que as moléculas do hospedeiro podem reduzir a toxicidade da *P. aeruginosa* para o *S. aureus*, ou, em alternativa, que as restrições espaciais podem impedir a proximidade necessária para estas interações. Por exemplo, após a observação de que as estirpes laboratoriais de *P. aeruginosa* matam prontamente o *S. aureus* em meio laboratorial padrão e coexistem num modelo de ferida crônica, Smith *et al* determinaram que as concentrações fisiológicas de albumina do hospedeiro podem inibir a atividade antimicrobiana da *P. aeruginosa* e promover a coexistência.⁷⁹ Além disso, Wakeman *et al* demonstraram que a exposição a uma proteína hospedeira que sequestra íons metálicos (calprotectina) pode reduzir a produção de fatores anti-estafilocócicos pela *P. aeruginosa* e promover a coexistência interespecíficas.⁸⁰ Os autores identificaram bactérias com características morfológicas de *P. aeruginosa* e *S. aureus* num pulmão com FQ extraído contendo calprotectina, sugerindo que as comunidades mistas podem residir em nichos específicos do pulmão, mais adequados para a coexistência. Foram feitos esforços adicionais para examinar a organização espacial das comunidades polimicrobianas *ex vivo*, visualizando agregados bacterianos com hibridização fluorescente *in situ* na expectoração da FQ⁸¹ e num modelo de ferida murina.⁸² Embora estes estudos não foquem especificamente a distribuição relativa de *P. aeruginosa* e *S. aureus*, observou-se que estas duas espécies residiam nestes espécimes em agregados de tamanho variável,

próximos uns dos outros e de outras espécies bacterianas; entretanto, foi observada uma mistura limitada entre os agregados de diferentes espécies. A segregação espacial de espécies pode ser limitada e/ou impulsionada pela competição interespecíficas. São necessários mais estudos para estudar a organização espacial da *Pseudomonas* e do *Staphylococcus* especificamente nas secreções das vias aéreas e determinar as consequências funcionais de tal organização.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Com o aumento das técnicas independentes de cultura, enormes quantidades de dados sequenciais podem ser adquiridos para estudar a composição das comunidades microbianas. Os métodos avançados de cultura também estão a melhorar a detecção microbiana. Estamos agora perante a tarefa de determinar como o conhecimento de “quem está presente” pode dar informações sobre como os membros da comunidade interagem e influenciam os resultados. Estudos sobre *P. aeruginosa* e *S. aureus* em doentes com FQ revelaram que a fisiologia microbiana é alterada na presença de outra espécie de forma a influenciar a saúde do doente. Estes estudos também demonstram o desafio de identificar um elo causal entre as interações e os *outcomes* dos doentes. A figura 2 descreve algumas das principais lições que aprendemos ao estudar estas interações na FQ e em outros cenários clínicos.

Em muitas infecções das vias aéreas, os residentes microbianos podem ser crónicos ou transitórios. Portanto, como na FQ, é preciso definir rigorosamente o que se entende por “coinfeção”. A identificação de dois ou mais organismos num único ponto no tempo significa coinfeção ou estes organismos precisam de ser identificados em múltiplas amostras ao longo do tempo? É provável que mesmo interações transitórias entre as espécies durante a infecção contribuam para a dinâmica da comunidade, mas a contribuição pode ser diferente da dos membros mais estáveis da comunidade. Crucial nesta determinação, no entanto, é a forma de amostragem e quantificação dos membros das populações da comunidade para garantir medições precisas da composição da comunidade. Várias revisões excelentes abordaram este importante tópico em evolução.^{48 84} Os estudos futuros que investiguem infecções polimicrobianas em doenças respiratórias devem considerar cuidadosamente estes parâmetros durante o planeamento do estudo.

Vários estudos até o momento demonstraram que as interações microbianas podem influenciar a suscetibilidade bacteriana a antibióticos clinicamente relevantes; grande parte desta investigação concentra-se na tolerância do *S. aureus* aos antibióticos, induzida por produtos redox-ativos da *P. aeruginosa*. No entanto, todas estas observações foram feitas *in vitro*; atualmente, não se sabe se estas interações influenciam o metabolismo ou a taxa de crescimento do *S. aureus* na via aérea na FQ, em agregados ou outros estilos de vida em que já está previsto que a taxa de crescimento seja significativamente reduzida. No entanto, observações convergentes de grupos independentes, numa variedade de sistemas modelo (incluindo biofilmes), fornecem provas convincentes de que estas observações serão provavelmente importantes para uma série de condições respiratórias.

Ainda precisam de ser abordadas muitas questões em relação às interações polimicrobianas nas infecções das vias aéreas, inclusive na FQ e outras (figura 3). Muitas destas questões são bastante desafiadoras de responder apenas a partir de estudos epidemiológicos ou laboratoriais. Na FQ, a monitorização de como as comunidades microbianas respiratórias mudam com os antibióticos ou, talvez mais importante, com as novas terapêuticas disponíveis que tratam o defeito proteico subjacente para muitos doentes com FQ⁸⁵ pode ser particularmente informativa. O desenvolvimento adicional de modelos de cultura

de animais ou tecidos, nos quais as taxas de infecção podem ser monitorizadas em resposta a mudanças nos membros da comunidade ou intervenção terapêutica, também pode fornecer uma visão complementar. Além disso, investigações adicionais sobre a dinâmica microbiana noutras doenças das vias aéreas informarão quais as interações que são amplamente relevantes e talvez menos influenciadas pelas condições ambientais. Assim, propomos que as lições que aprendemos com o estudo da interação *P. aeruginosa*-*S. Aureus* na doença das vias aéreas FQ podem ser utilizadas para estudar as interações microbianas numa ampla gama de doenças, que podem informar iterativamente e progredir no estudo de diversas infecções pulmonares.

Colaboradores DHL e LRH contribuíram para a revisão da literatura, redação e edição do manuscrito.

Financiamento Este trabalho foi apoiado pelo financiamento da Fundação The Cystic Fibrosis Foundation para DHL (LIMOLI18F5) e os National Institutes of Health para LRH (K24HL141669).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

Proveniência e revisão por pares Comissionado; revisto externamente por pares.

Acesso aberto Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros os distribuam, misturem, adaptem, construam com base neste trabalho de forma não comercial e licenciem os trabalhos daí resultantes em diferentes termos, desde que o trabalho original seja devidamente citado, e lhe seja dado o devido crédito, que sejam indicadas quaisquer alterações feitas e o uso não tenha fins comerciais. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERÊNCIAS

- van Leeuwenhoeck MA. Observations, communicated to the publisher by Mr. Antony van Leeuwenhoeck, in a Dutch letter of the 9th Octob. 1676. here English'd: concerning little animals by him observed in rain-well-sea- and snow water; as also in water wherein pepper had lain infused. *Phil Trans* 1677;12:821–31.
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167:1339–53.
- Kolenbrander PE, Palmer RJ, Periasamy S, et al. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell–cell distance. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:471–80.
- Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion* 2016;93:176–81.
- Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2016 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2017:1–94.
- di Sant'Agnes PEA, Anderson DH. Celiac syndrome; chemotherapy in infections of the respiratory tract associated with cystic fibrosis of the pancreas; observations with penicillin and drugs of the sulfonamide group, with special reference to penicillin aerosol. *Am J Dis Child* 1946;72:17–61.
- Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, et al. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res* 2017;367:537–50.
- Hotterbeek A, Kumar-Singh S, Goossens H, et al. In vivo and in vitro interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus* spp. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:175.
- Nguyen AT, Oglesby-Sherrouse AG. Interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* during co-cultivations and polymicrobial infections. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016;100:6141–8.
- Hurley MN, Fogarty A, McKeever TM, et al. Early respiratory bacterial detection and antistaphylococcal antibiotic prophylaxis in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:42–8.
- Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD001912.
- Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:13–16.
- Cystic Fibrosis Trust. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK: 2nd edn, 2011.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680–9.
- Granchelli AM, Adler FR, Keogh RH, et al. Microbial interactions in the cystic fibrosis airway. *J Clin Microbiol* 2018;56:299.
- Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J Cyst Fibros* 2012;11:446–53.
- Cigana C, Bianconi I, Baldan R, et al. *Staphylococcus aureus* impacts *Pseudomonas aeruginosa* chronic respiratory disease in murine models. *J Infect Dis* 2018;217:933–42.
- Goddard AF, Staudinger BJ, Dowd SE, et al. Direct sampling of cystic fibrosis lung indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:13769–74.
- Limoli DH, Whitfield GB, Kitao T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* alginate overproduction promotes coexistence with *Staphylococcus aureus* in a model of cystic fibrosis respiratory infection. *MBio* 2017;8.
- Filkins LM, Graber JA, Olson DG, et al. Coculture of *Staphylococcus aureus* with *Pseudomonas aeruginosa* drives *S. aureus* towards fermentative metabolism and reduced viability in a cystic fibrosis model. *J Bacteriol* 2015;197:2252–64.
- Baldan R, Cigana C, Testa F, et al. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis airways influences virulence of *Staphylococcus aureus* in vitro and murine models of co-infection. *PLoS One* 2014;9:e89614.
- Korgaonkar AK, Whiteley M. *Pseudomonas aeruginosa* enhances production of an antimicrobial in response to N-acetylglucosamine and peptidoglycan. *J Bacteriol* 2011;193:909–17.
- Hoffman LR, Deziel E, D'Argenio DA, et al. Selection for *Staphylococcus aureus* small colony variants due to growth in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19890–5.
- Machan ZA, Taylor GW, Pitt TL, et al. 2-Heptyl-4-hydroxyquinoline N -oxide, an antistaphylococcal agent produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1992;30:615–23.
- Mashburn LM, Jett AM, Akins DR, et al. *Staphylococcus aureus* serves as an iron source for *Pseudomonas aeruginosa* during in vivo coculture. *J Bacteriol* 2005;187:554–66.
- Nguyen AT, Jones JW, Ruge MA, et al. Iron depletion enhances production of antimicrobials by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 2015;197:2265–75.
- Korgaonkar A, Trivedi U, Rumbaugh KP, et al. Community surveillance enhances *Pseudomonas aeruginosa* virulence during polymicrobial infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:1059–64.
- Haba E, Pinazo A, Jauregui O, et al. Physicochemical characterization and antimicrobial properties of rhamnolipids produced by *Pseudomonas aeruginosa* 47T2 NCBIM 40044. *Biotechnol Bioeng* 2003;81:316–22.
- Bharali P, Saikia JP, Ray A, et al. Rhamnolipid (RL) from *Pseudomonas aeruginosa* OBP1: a novel chemotaxis and antibacterial agent. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013;103:502–9.
- Deziel E, Lepine F, Milot S, et al. Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkyl-quinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1339–44.
- Hazan R, Que YA, Maura D, et al. Auto poisoning of the respiratory chain by a quorum-sensing-regulated molecule favors biofilm formation and antibiotic tolerance. *Current Biology* 2016;26:195–206.
- Biswas L, Biswas R, Schlag M, et al. Small-colony variant selection as a survival strategy for *Staphylococcus aureus* in the presence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:6910–2.
- Smith EE, Buckley DG, Wu Z, et al. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8487–92.
- Hoffman LR, Kulasekara HD, Emerson J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* lasR mutants are associated with cystic fibrosis lung disease progression. *J Cyst Fibros* 2009;8:66–70.
- Schwerdt M, Neumann C, Schwartz B, et al. *Staphylococcus aureus* in the airways of cystic fibrosis patients—a retrospective long-term study. *Int J Med Microbiol* 2018;308:631–9.
- Maliniak ML, Stecenko AA, McCarty NA. A longitudinal analysis of chronic MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection in cystic fibrosis: a single-center study. *J Cyst Fibros* 2016;15:350–6.
- Ahlgren HG, Benedetti A, Landry JS, et al. Clinical outcomes associated with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in adult cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med* 2015;15:918.
- Twr L, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2003;2:29–34.
- Wolter DJ, Emerson J, McNamara S, et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2013;57:384–91.
- Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK, et al. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:947–53.
- Hubert D, Réglier-Poupet H, Sermet-Gaudelus I, et al. Association between *Staphylococcus aureus* alone or combined with *Pseudomonas aeruginosa* and the clinical condition of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:497–503.
- Gangell C, Gard S, Douglas T, et al. Inflammatory responses to individual microorganisms in the lungs of children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2011;53:425–32.
- Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;154:183–8.
- Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. *J Pediatr* 1993;122:854–60.
- Seidler D, Griffin M, Nymon A, et al. Throat swabs and sputum culture as predictors of *P. aeruginosa* or *S. aureus* lung colonization in adult cystic fibrosis patients. *PLoS One* 2016;11:e0164232.
- Hogan DA, Willger SD, Dolben EL, et al. Analysis of lung microbiota in bronchoalveolar lavage, protected brush and sputum samples from subjects with mild-to-moderate cystic fibrosis lung disease. *PLoS One* 2016;11:e0149998.
- Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:321–8.
- O'Toole GA. CF Airway microbiome: overturning the old, opening the way for the new. *J Bacteriol* 2017;177:B.00561–17.
- Héry-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L, et al. The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2019;18:13–21.
- Caverly LJ, LiPuma JJ. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:857–65.
- Quinn RA, Whiteson K, Lim YW, et al. Ecological networking of cystic fibrosis lung infections. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2:4.
- Rogers GB, Carroll MP, Serisier DJ, et al. Characterization of bacterial community diversity in cystic fibrosis lung infections by use of 16S ribosomal DNA terminal restriction fragment length polymorphism profiling. *J Clin Microbiol* 2004;42:5176–83.
- Harun SN, Wainwright C, Klein K, et al. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2016;20:55–66.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91–100.
- Kosorok MR, Zeng L, West SEH, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:277–87.
- Caudri D, Turkovic L, Ng J, et al. The association between *Staphylococcus aureus* and subsequent bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:462–9.
- Junge S, Görlich D, den Reijer M, et al. Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2016;11:e0166220.
- Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE* 2013;8:e56846.
- Armbruster CR, Wolter DJ, Mishra M, et al. *Staphylococcus aureus* protein A mediates interspecies interactions at the cell surface of *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio* 2016;7:277.
- Beaudoin T, Yau YCW, Stapleton PJ, et al. *Staphylococcus aureus* interaction with *Pseudomonas aeruginosa* biofilm enhances tobramycin resistance. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2017;3:25.
- Rada B, Leto TL. Pyocyanin effects on respiratory epithelium: relevance in *Pseudomonas aeruginosa* airway infections. *Trends Microbiol* 2013;21:73–81.
- Wretling B, Pavlovskis OR. *Pseudomonas aeruginosa* elastase and its role in *Pseudomonas* infections. *Res Infect Dis* 1983;5(Suppl 5):S998–1004.
- Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* 2013;67:159–73.
- Orazi G, O'Toole GA. *Pseudomonas aeruginosa* alters *Staphylococcus aureus* sensitivity to vancomycin in a biofilm model of cystic fibrosis infection. *MBio* 2017;8:e00873–17.
- Frydenlund Michelsen C, Hossein Khademi SM, Krogh Johansen H, et al. Evolution of metabolic divergence in *Pseudomonas aeruginosa* during long-term infection facilitates a pro-cooperative interspecies interaction. *ISME J* 2016;10:1323–36.
- Radlinski L, Rowe SE, Kartchner LB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts determine antibiotic efficacy against *Staphylococcus aureus*. *PLoS Biol* 2017;15:e2003981.
- Dekimpe V, Deziel E. Revisiting the quorum-sensing hierarchy in *Pseudomonas aeruginosa*: the transcriptional regulator RhlR regulates LasR-specific factors. *Microbiology* 2009;155:712–23.
- Feltnr JB, Wolter DJ, Pope CE, et al. LasR variant cystic fibrosis isolates reveal an adaptable quorum-sensing hierarchy in *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio* 2016;7:e01513–6.

- 69 Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 2006;4:295–305.
- 70 Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007;45:168–72.
- 71 Roesch EA, Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis: an update. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:S30–50.
- 72 McAllister F, Henry A, Kreindler JL, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene- α and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol* 2005;175:404–12.
- 73 Serhan CN. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms. *FASEB J* 2017;31:1273–88.
- 74 Chekabab SM, Silverman RJ, Lafayette SL, et al. *Staphylococcus aureus* inhibits IL-8 responses induced by *Pseudomonas aeruginosa* in airway epithelial cells. *PLoS One* 2015;10:e0137753.
- 75 Chaney SB, Ganesh K, Mathew-Steiner S, et al. Histopathological comparisons of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* experimental infected porcine burn wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25:541–9.
- 76 Michelsen CF, Christensen A-MJ, Bojer MS, et al. *Staphylococcus aureus* alters growth activity, autolysis, and antibiotic tolerance in a human host-adapted *Pseudomonas aeruginosa* lineage. *J Bacteriol* 2014;196:3903–11.
- 77 Tognon M, Köhler T, Gdaniec BG, et al. Co-evolution with *Staphylococcus aureus* leads to lipopolysaccharide alterations in *Pseudomonas aeruginosa*. *Isme J* 2017;11:2233–43.
- 78 Treffon J, Block D, Moche M, et al. Adaptation of *Staphylococcus aureus* to airway environments in patients with cystic fibrosis by upregulation of superoxide dismutase M and iron-scavenging proteins. *J Infect Dis* 2018;217:1453–61.
- 79 Smith AC, Rice A, Sutton B, et al. Albumin inhibits *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing and alters polymicrobial interactions. *Infect Immun* 2017;85:e00116–17.
- 80 Wakeman CA, Moore JL, Noto MJ, et al. The innate immune protein calprotectin promotes *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* interaction. *Nat Commun* 2016;7:11951.
- 81 Rudkjøbing VB, Thomsen TR, Alhede M, et al. The microorganisms in chronically infected end-stage and non-end-stage cystic fibrosis patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;65:236–44.
- 82 Dalton T, Dowd SE, Wolcott RD, et al. An in vivo polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. *PLoS One* 2011;6:e27317.
- 83 Paul L. Is bronchoscopy an obsolete tool in cystic fibrosis? The role of bronchoscopy in cystic fibrosis and its clinical use. *J Thorac Dis* 2017;9:S1139–45.
- 84 Beck JM, Young VB, Huffnagle GB. The microbiome of the lung. *Transl Res* 2012;160:258–66.
- 85 Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clin Pharmacol* 2016;8:127–40.
- 86 Banjar HH. Clinical profile of Saudi children with bronchiectasis. *Indian J Pediatr* 2007;74:149–52.
- 87 Eastham KM, et al. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004;59:324–7.
- 88 Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005;72:233–8.
- 89 Am L, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J* 2005;26:8–14.
- 90 Zaid AA, Elnazir B, Greally P. A decade of non-cystic fibrosis bronchiectasis 1996–2006. *Ir Med J* 2010;103:77–9.
- 91 Hare KM, Grimwood K, Leach AJ, et al. Respiratory bacterial pathogens in the nasopharynx and lower airways of Australian indigenous children with bronchiectasis. *J Pediatr* 2010;157:1001–5.
- 92 Kapur N, Grimwood K, Masters IB, et al. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:300–7.
- 93 Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1410–20.
- 94 Marino PJ, Wise MP, Smith A, et al. Community analysis of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2017;39:149–55.
- 95 Behnia M, Logan SC, Fallen L, et al. Nosocomial and ventilator-associated pneumonia in a community hospital intensive care unit: a retrospective review and analysis. *BMC Res Notes* 2014;7:232.
- 96 Thakuria B, Singh P, Agrawal S, et al. Profile of infective microorganisms causing ventilator-associated pneumonia: a clinical study from resource limited intensive care unit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:361–6.
- 97 Cairns S, Thomas JG, Hooper SJ, et al. Molecular analysis of microbial communities in endotracheal tube biofilms. *PLoS ONE* 2011;6:e14759.
- 98 Sands KM, Wilson MJ, Lewis MAO, et al. Respiratory pathogen colonization of dental plaque, the lower airways, and endotracheal tube biofilms during mechanical ventilation. *J Crit Care* 2017;37:30–7.

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

Taxas de admissões por asma e padrões de prescrição de salbutamol e de corticóide inalado em Inglaterra de 2013 a 2017

Sherif Gonem,^{1,2} Andrew Cumella,³ Matthew Richardson²

¹Departamento de Medicina Respiratória, Hospital de Cidade de Nottingham, Nottingham, Reino Unido

²Departamento de Infecção, Imunidade e Inflamação, Universidade de Leicester, Leicester, Reino Unido

³Asthma UK, Londres, Reino Unido

Correspondência para

Dr Sherif Gonem, Departamento de Medicina Respiratória, Hospital da Cidade de Nottingham, Nottingham NG5 1PB, Reino Unido; sg330@le.ac.uk

Recebido a 14 de outubro de 2018

Revisto a 27 de novembro de 2018

Aceite a 10 de dezembro de 2018

Publicado inicialmente online a 10 de janeiro de 2019



© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a reutilização comercial. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

RESUMO

As agudizações da asma são um motivo comum para a admissão hospitalar. Procuramos identificar se os padrões de prescrição de inaladores estão significativamente associados às taxas regionais de admissão por asma. As taxas de admissão por asma foram obtidas para as regiões do *English Clinical Commissioning Group* (CCG) de 2013/2014 a 2016/2017. Os dados de prescrição não tratados foram retirados do *OpenPrescribing.net*, com base nos dados mensais publicados pela *National Health Service Business Services Authority* ao nível da clínica geral. Os dados foram analisados utilizando um modelo linear de efeitos mistos. O ratio de prescrições de salbutamol *versus* corticóides inalados dentro de um CCG foi positivamente associado com as taxas de admissão por asma, independentemente da mediana da idade, prevalência de asma e privação socioeconómica.

INTRODUÇÃO

Existe uma ampla variabilidade regional nas taxas de admissão por condições respiratórias crónicas. A relação entre privação socioeconómica e aumento de admissões está bem estabelecida,^{1,2} mas o impacto das características potencialmente modificáveis, como padrões locais de prescrição, é bem menos compreendido. Existem algumas evidências de que um elevado ratio de corticosteróides inalatórios (ICS) no total de medicamentos para asma está associado à redução das agudizações nos cuidados primários.^{3,4}

O nosso objetivo foi avaliar o impacto relativo das características demográficas, padrões de prescrição e da qualidade da prestação dos cuidados primários na asma na determinação das taxas de admissão por asma em todas as regiões do *English Clinical Commissioning Group* (CCG).

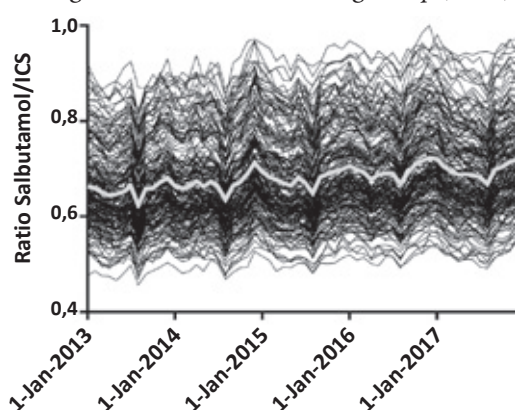


Figura 1 Ratio de salbutamol para o ICS no *English CCGs* durante um período de 5 anos. Os dados mensais para os CCGs individuais são indicados por linhas pretas finas; os dados para a Inglaterra como um todo são indicados por uma linha cinza grossa. CCG, *Clinical Commissioning Group*; ICS, corticóide inalado.

MÉTODOS

Fontes de dados e preparação

Os dados de prevalência da asma e as pontuações da Estrutura de Qualidade e *Outcomes* (EQO) foram obtidos do *National Health Service* (NHS) Digital para cada CCG.⁵ Cinco dos 209 CCGs originais deixaram de existir durante o período do estudo devido a alterações de fronteiras - estes foram excluídos da análise. Entre os indicadores da EQO, focamos no AST003, a percentagem de doentes com asma que tiveram uma avaliação da asma nos 12 meses anteriores, já que este foi o aspeto considerado o mais provável com impacto nas admissões. O índice de privação múltipla (IPM) é uma medida composta de privação económica e social.⁶ Os números anuais de admissão por asma foram fornecidos pela Asthma UK, com base em dados do NHS Digital.

Os dados de prescrição foram retirados do *OpenPrescribing.net*, com base nos dados da *NHS Business Services Authority*.⁷ Os dados mensais dos níveis de prescrição do CCG foram extraídos para ICS e combinação ICS / β_2 agonista de longa duração, agrupados pela quantidade total de ICS por inalador em unidades equivalentes de dipropionato de beclometasona (DPB) (μ g). A budesonida foi considerada equipotente com o DPB padrão; Propionato de fluticasona, mometasona, ciclesonida e beclometasona de partículas finas (Qvar e Fostair) têm o dobro da potência do DPB padrão; e o furoato de fluticasona 92 μ g od é equivalente ao propionato de fluticasona 250 μ g duas vezes por dia.^{8,9}

Os dados foram extraídos de forma semelhante para as prescrições de salbutamol inalado. A terbutalina não foi incluída na análise, uma vez que representou apenas 3% do total das prescrições do β_2 -agonista de curta duração, e nas *guidelines* nacionais não estão estabelecidas as doses equipotentes com o salbutamol. O consumo mensal de salbutamol e de ICS para cada CCG foi calculado (g), assim como o ratio de utilização entre o salbutamol e o ICS.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o Prism 7 (*GraphPad Software*, La Jolla, Califórnia, EUA) e R V.3.5.0 (*The R Foundation for Statistical Computing*). A análise longitudinal utilizando a biblioteca lme4 (<https://cran.r-project.org/web/packages/lme4/>) em R foi realizada utilizando quatro pontos anuais de dados por CCG (2013/14 - 2016/17). Os modelos lineares de efeitos mistos foram construídos com a variável dependente sendo a taxa anual de admissões por 100.000 habitantes. As variáveis explicativas candidatas (efeitos fixos) foram a mediana da idade, prevalência da asma, AST003 (%), ratio salbutamol / ICS e IPM.

Para citar: Gonem S, Cumella A, Richardson M, et al. 2019;74:705-706.

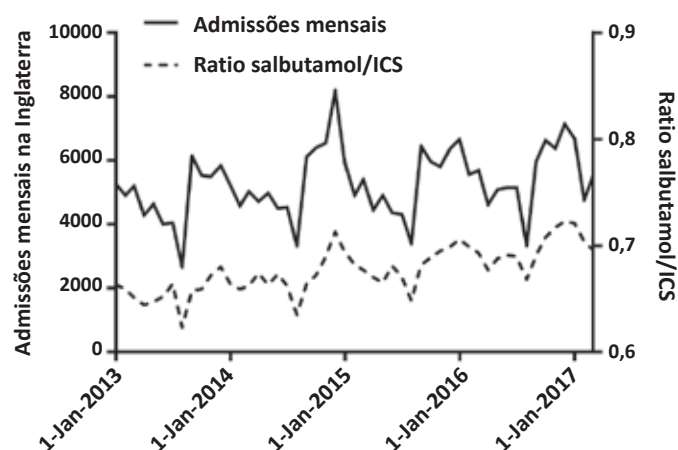


Figura 2 Relação temporal entre as taxas mensais de admissão por asma e o ratio de prescrição de salbutamol com o ICS na Inglaterra. ICS, corticoide inalado.

RESULTADOS

Em 2016/2017, as admissões anuais por asma por 100.000 variaram entre 53 (Rushcliffe) e 278 (Bradford City). O ratio salbutamol / ICS variou entre 0,518 (South Warwickshire) e 0,944 (Hardwick). A figura 1 apresenta a tendência do ratio salbutamol / ICS nos CCGs ingleses de 2013 a 2017. A figura 2 ilustra a variabilidade sazonal de admissões por asma e o ratio salbutamol / ICS, ambas com pico nos meses de inverno. Houve um aumento nacional no ratio de salbutamol / ICS de 0,656 em 2013 para 0,698 em 2017.

O quadro 1 apresenta um modelo linear de efeitos mistos das taxas anuais de admissão por asma por 100.000 nos CCGs ingleses, utilizando dados longitudinais de 2013/2014 a 2016/2017. As taxas de admissão por asma caíram em aproximadamente 2 por 100.000 para aumento de cada 1 ano na mediana da idade e aumentaram em 18 por 100.000 para cada aumento de um ponto percentual na prevalência da asma. As taxas de admissão aumentaram em aproximadamente 2 por 100.000 para cada aumento unitário no Índice de Privação Múltipla, mas não foram significativamente afetadas pelas pontuações da EQO da asma. Um aumento de 0,1 no ratio salbutamol / ICS foi associado a um aumento nas taxas de admissão de 7 por 100.000.

DISCUSSÃO

Nós mostramos que o ratio de prescrições de salbutamol com o ICS está positivamente associado com as taxas de admissão por asma, após contabilizar a mediana de idade, prevalência da asma e privação socioeconômica. O ratio salbutamol / ICS tem aumentado lentamente nos últimos 5 anos em Inglaterra, sugerindo uma dependência cada vez maior da terapêutica de alívio e uma possível deterioração no controlo da asma a nível populacional. O ratio salbutamol / ICS aumenta consistentemente durante os meses de inverno e mostra uma estreita relação temporal com as taxas de admissão por asma, sugerindo

Quadro 1 Modelo linear de efeitos mistos das taxas anuais de admissão por asma por 100.000 nas regiões CCG inglesas

Preditor	Estimativa do efeito fixo (IC 95%)	Valor de p
Mediana da idade (anos)	-2,10 (-3,04 a -1,17)	<0,0001
Prevalência da asma (%)	18,47 (13,02 a 23,91)	<0,0001
IPM	1,87 (1,38 to 2,36)	<0,0001
Relação Salbutamol / ICS	71,73 (36,50 a 106,07)	<0,0001
Pontuação da EQO da asma (AST003)	-0,24 (-0,94 a 0,46)	0,491

ICS, corticoide inalado; IPM, Índice de Privação Múltipla; EQO, Estrutura de Qualidade e Outcomes.

que a resposta à deterioração do controlo da asma tende a ser um aumento da utilização de salbutamol em detrimento do ICS. Não observamos relações significativas entre as pontuações da EQO e as taxas de admissão por asma, sugerindo que as apenas as avaliações anuais podem não ser suficientes para reduzir as admissões. Purdy *et al.* também não encontraram associação entre as pontuações da EQO e as admissões,² enquanto Fleetcroft *et al.* descobriram que o acesso melhorado à Clínica Geral estava associado à redução da admissão por asma.¹⁰ Uma melhor gestão da asma nos cuidados primários reduzirá provavelmente as admissões, mas as medidas de EQO podem não capturar os principais impulsionadores dessa melhoria.

A principal força deste estudo é a utilização de um grande conjunto de dados com base na população, cobrindo toda a Inglaterra durante um período de 4 anos e a disponibilidade de dados detalhados de prescrição. Uma importante limitação é que as prescrições de salbutamol e ICS foram obtidas de forma agregada, não sendo possível distinguir entre prescrições para doentes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). No entanto, a asma tem aproximadamente três vezes a prevalência da DPOC, portanto, é provável que as tendências observadas tenham sido predominantemente controladas pela prescrição para a asma. Não fomos capazes de avaliar separadamente os efeitos das prescrições de salbutamol e ICS, pois estavam positivamente correlacionados e não puderam ser inseridos no mesmo modelo devido à falta de independência. Portanto, utilizamos o ratio de salbutamol com o ICS para capturar os efeitos da utilização de salbutamol em relação ao ICS. É provável que vários outros fatores não incluídos no nosso modelo, como a prevalência do tabagismo, os níveis de poluição do ar e as contagens de pólen, tenham também um efeito sobre as taxas de admissão por asma, mas estes estavam para além do âmbito do nosso estudo.

Concluímos que o ratio salbutamol / ICS é um importante preditor das taxas de admissão por asma. São necessários estudos prospetivos para determinar se as intervenções baseadas na população direcionadas a este aspeto podem reduzir as taxas de admissão.

Colaboradores SG: concebeu a ideia, obteve os dados, realizou a análise estatística e redigiu o manuscrito; AC: forneceu os dados de admissão por asma e reviu criticamente o manuscrito; MR: realizou a análise estatística.

Financiamento Este artigo apresenta uma investigação independente financiada pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR). O SG foi financiado por uma Palestra Clínica do NIHR. Declaração As opiniões expressas são de responsabilidade dos autores e não necessariamente do NHS, do NIHR ou do Departamento da Saúde.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente para publicação Não é necessário.

Proveniência e revisão por pares Não comissionados; revisto externamente por pares.

REFERÊNCIAS

- Majeed A, Bardsley M, Morgan D, et al. Cross sectional study of primary care groups in London: association of measures of socioeconomic and health status with hospital admission rates. *BMJ* 2000;321:1057–60.
- Purdy S, Griffin T, Salisbury C, et al. Emergency respiratory admissions: influence of practice, population and hospital factors. *J Health Serv Res Policy* 2011;16:133–40.
- Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, et al. Asthma drug ratios and exacerbations: claims data from universal health coverage systems. *Eur Respir J* 2014;43:1378–86.
- Laforest L, Licaj I, Devouassoux G, et al. Prescribed therapy for asthma: therapeutic ratios and outcomes. *BMC Fam Pract* 2015;16:49.
- Digital NHS. Quality and Outcomes Framework (QOF). <https://digital.nhs.uk/data-and-information/find-data-and-publications> (Accessed 1st Mar 2018).
- Department for Communities and Local Government. English indices of deprivation. 2015 <https://www.gov.uk/government/statistics/english-indices-of-deprivation-2015> (Accessed 1st March 2018).
- OpenPrescribing. net EBMD. University of Oxford, 2018. <https://openprescribing.net/> (Accessed 1st Mar 2018).
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of Asthma. 2016 <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btsgn-british-guideline-on-the-management-of-asthma/> (Accessed 1st Mar 2018).
- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: fluticasone furoate/vilanterol (Relvar Ellipta) combination inhaler. 2014 <https://www.nice.org.uk/advice/esnm34/chapter/Key-points-from-the-evidence> (Accessed 1st Mar 2018).
- Fleetcroft R, Noble M, Martin A, et al. Emergency hospital admissions for asthma and access to primary care: cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e640–6.

Iniciação do tabagismo em crianças do Reino Unido: análise do estudo *UK Millennium Cohort Study*

Anthony A Lavery,¹ Filippas T Filippidis,¹ David Taylor-Robinson,²
Christopher Millett,¹ Andrew Bush,³ Nicholas S Hopkinson³

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2018-212254>).

¹Unidade de Avaliação de Políticas de Saúde Pública, Escola de Saúde Pública, Imperial College London, Londres, Reino Unido

²Departamento de Saúde Pública e Política, Universidade de Liverpool, Liverpool, Reino Unido

³NIHR Unidade de Investigação Biomédica Respiratória, Royal Brompton e Harefield NHS Foundation Trust e Imperial College, Londres, Reino Unido

Correspondência para

Dr. Anthony A Lavery,
Departamento de Cuidados Primários e Saúde Pública,
Imperial College London, Londres
W6 8RP, Reino Unido; a.lavery@imperial.ac.uk

Recebido a 25 de junho de 2018
Revisto a 24 de setembro de 2018

Aceite a 15 de outubro de 2018
Publicado inicialmente online a
15 de novembro de 2018

RESUMO

Utilizamos dados de 11 577 crianças do *UK Millennium Cohort Study*, recolhidos aproximadamente aos 14 anos de idade (início da adolescência), para avaliar as características associadas ao tabagismo e as estimativas regionais do número de fumadores. 13,8% dos adolescentes do Reino Unido estudados já tinham fumado; 1,9% eram atualmente fumadores. O que corresponde a 228 136 e 39 653 (13-14 anos de idade) no Reino Unido, respetivamente. O risco de fumar aumenta se os cuidadores (26,0% vs 10,9%) ou amigos (35,1% vs 4,0%) fumaram, com um efeito dose-resposta quando os amigos fumam.

O cuidador e o grupo de amigos continuam a ser importantes influenciadores na iniciação ao tabagismo infantil e, portanto, importantes alvos de intervenção.

INTRODUÇÃO

Para a maioria dos fumadores, o seu hábito deriva de um vício que começa na infância, que é a época de maior experimentação e iniciação do tabagismo.¹ A conquista de uma “geração livre de fumo” exigirá esforços substanciais para reduzir o número de crianças que experimentam, informados por uma compreensão dos fatores que impulsionam esse fenómeno.² As pesquisas anteriores identificaram características ligadas à iniciação do tabagismo, que incluíram tanto fatores a nível individual quanto ambientais.³ Embora existam coleções de dados transversais, como o inquérito sobre o tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e de drogas na Inglaterra⁴ e o inquérito sobre a utilização de substâncias e estilo de vida dos adolescentes nas Escolas Escocesas,⁵ existe uma falta de dados recolhidos prospectivamente que permitem a análise do impacto das exposições no início da vida sobre o comportamento de fumar. Para abordar este assunto, utilizamos o *Millennium Cohort Study*

(MCS) nacionalmente representativo para: (1) estimar o número dos que já fumaram ou fumam atualmente entre os que se encontram nos primeiros anos de adolescência no Reino Unido e (2) avaliar os fatores de risco para os adolescentes mais novos que já fumaram, fumam atualmente ou continuam a fumar, incluindo tabagismo materno durante a gravidez e exposição ao tabagismo do cuidador e dos pares.

MÉTODOS

Os dados são do MCS, um estudo de coorte de nascimento do Reino Unido com crianças nascidas entre setembro de 2000 e janeiro de 2002, e vivos aos 9 meses.⁶ Utilizamos os dados recolhidos na ‘ronda seis’ quando as crianças tinham aproximadamente 14 anos de idade, aqui referido como “início da adolescência”. Participaram 11 872 jovens e após a exclusão dos participantes com dados em falta, ficaram disponíveis para estudo 11 577.

O *outcome* deste estudo foi o tabagismo no início da adolescência, classificado como sempre fumadores, fumadores atualmente (pelo menos um cigarro por semana) e fumador permanente (sendo fumador atualmente aos 14 anos entre os que relataram ser fumador aos 11 anos de idade). Também utilizamos dados sociodemográficos potencialmente relevantes: idade, sexo, rendimento familiar equivalente ao país, etnia, tabagismo atual do cuidador e dos amigos. Utilizamos duas medidas de exposição ao tabagismo no início da vida: exposição ao fumo na mesma sala e tabagismo materno durante a gravidez. Produzimos estimativas de números nacionais e regionais de tabagismo utilizando dados sobre a população do *Office of National Statistics*.

Mais detalhes metodológicos encontram-se descritos no apêndice online.

RESULTADOS

Uma descrição da amostra pode ser encontrada no quadro 1 do apêndice online.

Quadro 1 Estimativa da utilização ou utilização atual (pelo menos semanal) de cigarros entre os primeiros anos de adolescência por região

Região	% dos que já fumaram (IC 95%)	% de fumadores atuais (IC 95%)	Nunca fumaram (IC 95%)	Não de fumam atualmente (IC 95%)
Nordeste	22,5 (16,1 a 28,9)	5,4 (1,8 a 9,1)	12 387 (8856 a 15 917)	2994 (988 a 5000)
Noroeste	17,6 (13,9 a 21,4)	3,3 (1,5 a 5,0)	27 879 (21 963 a 33 796)	5162 (2360 a 7964)
Yorkshire e Humber	16,6 (14,4 a 18,7)	3,3 (1,5 a 5,0)	19 570 (17 029 a 22 110)	3854 (1754 a 5955)
Midlands de Leste	16,5 (12,4 a 20,6)	1,5 (0,2 a 2,8)	16 913 (12 699 a 21 126)	1487 (156 a 2819)
Midlands do Oeste	15,1 (10,9 a 19,3)	2,2 (1,2 a 3,2)	19 918 (14 326 a 25 509)	2920 (1571 a 4270)
Leste da Inglaterra	13,3 (9,2 a 17,5)	2,5 (1,0 a 3,9)	17 986 (12 380 a 23 592)	3326 (1331 a 5320)
Londres	11,1 (7,9 a 14,4)	1,0 (0,3 a 1,6)	20 321 (14 364 a 26 277)	1817 (629 a 3004)
Sudeste	16,1 (12,1 a 20,0)	2,7 (1,6 a 3,8)	32 399 (24 343 a 40 456)	5480 (3271 a 7689)
Sudoeste	15,2 (12,6 a 17,9)	2,3 (1,1 a 3,5)	17 615 (14 526 a 20 704)	2653 (1298 a 4008)
País de Gales	15,3 (11,6 a 19,0)	2,3 (0,6 a 4)	10 388 (7867 a 12 909)	1586 (432 a 2740)
Escócia	22,0 (13,8 a 30,2)	6,5 (<0,1 a 14,0)	24 481 (15 367 a 33 596)	7258 (0 a 15 552)
Irlanda do Norte	14,5 (11,6 a 17,3)	0,7 (0,3 a 1,2)	6570 (5258 a 7883)	339 (121 a 557)
Geral	16,0 (14,7 a 17,3)	2,8 (2,0 a 3,6)	2 28 136 (209 980 a 24 6293)	39 653 (28 634 a 50 672)

Estas percentagens são ajustadas à dimensão do inquérito.



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2019. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

Para citar: Lavery AA, Filippidis FT, Taylor-Robinson D, et al. 2019;74:607–610.

Após o ajuste para a dimensão do inquérito, 16% (IC95% 14,7 a 17,3) dos participantes entre os 13 e os 14 anos de idade no Reino Unido eram fumadores até o início da adolescência (quadro 1). A aplicação destas estimativas aos dados da população nacional sugere que 228 136 (209 980 a 246 293) adolescentes já tinham fumado. 2,8% (2,0; 3,6) dos participantes que se encontravam no início da adolescência eram atualmente fumadores, o que equivale a 39 653 (28 634 a 50 672) que se encontravam no início da adolescência.

As crianças que relataram que o cuidador era atualmente fumador tiveram duas vezes mais probabilidade de ter fumado (26,0% vs 10,9%, OR ajustado (ORA) 1,69, 1,38 a 2,06) (quadro 2). Entre as crianças que relataram pelo menos alguns de seus amigos fumarem, 35,1% tinham experimentado, em comparação com 4,0% dos que relataram que os seus amigos não utilizavam (ORA 10,35, 8,35 a 12,81). O tabagismo atual também foi mais comum entre as crianças cujos cuidadores atualmente fumavam (4,9% vs 1,2%, ORA 1,92 (1,16 a 3,19). Ambos relataram que pelo menos alguns de seus amigos fumavam (ORA 22,29, 4,91 a 101,21) e a não resposta a esta pergunta estava relacionado com ser atualmente fumador (ORA 9,21, 1,64 a 51,78) e também houve diferenças notáveis na prevalência do tabagismo entre os grupos de rendimento familiar.

Crianças expostas ao tabagismo na mesma sala em pelo menos numa ronda do inquérito do MCS eram mais propensas a serem sempre fumadores (20,3% vs 10,3% dos que nunca tinham sido expostos ao tabagismo na mesma sala, ORA 1,55, 1,21-1,98) (figura 1) quadro 2 do apêndice *online*). 35,8% das pessoas expostas ao tabagismo na mesma sala em todas as rondas do inquérito com idades entre os 0 e os 7 anos eram fumadores desde o início da adolescência, em comparação com 10,3%

das que nunca tinham sido expostas ao tabagismo na mesma sala (ORA 2,67, 1,51 a 4,70). As crianças cujas mães fumavam durante a gravidez eram mais propensas a terem fumado ou serem atualmente fumadoras. Por exemplo, 5,2% das crianças cujas mães fumaram durante a gravidez eram atualmente fumadoras no início da adolescência, em comparação com 0,9% das crianças cujas mães nunca fumaram durante a gravidez (ORA 2,16, 1,42 a 3,26).

Os resultados das análises adicionais são apresentados nos quadros 3 e 4 do apêndice *online* e mostram que a idade mais precoce da primeira experiência com o tabagismo estava associada à continuação do tabagismo atual, bem como evidências de um efeito dose-resposta entre o tabagismo dos amigos e o tabagismo infantil.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo de coorte prospetivo nacionalmente representativo no Reino Unido são que o tabagismo no início da adolescência está associado ao tabagismo entre cuidadores e colegas e, especificamente, com a exposição ao tabagismo no início da vida. Também estimamos que mais de 220 000 jovens entre os 13 e os 14 anos no Reino Unido já experimentaram tabaco e quase 40 000 são atualmente fumadores. Estes dados reforçam os achados sobre as ligações entre o facto de o cuidador fumar e a iniciação do tabagismo, adicionando dados prospetivos aos de outros grandes inquéritos transversais, aumentando ainda mais esta pesquisa ao permitir uma consideração detalhada das exposições no início da vida destas mesmas crianças.

Os nossos dados destacam a natureza “transmissível” da epidemia do tabaco nos jovens e apoiam a necessidade de uma

Quadro 2 Associações totalmente ajustadas com o tabagismo entre o início da adolescência

	Já fumou, n = 11 557		Fuma atualmente, n = 11 557		Já fumou e fuma atualmente, n = 1598	
	%	ORA (IC)	%	ORA (IC)	%	ORA (IC)
Idade (anos)						
13	10,5	ref	1,1	Ref	10,4	ref
14/15	14,9	1,31 (1,07 a 1,60)	2,2	1,46 (0,83 a 2,56)	14,6	1,40 (0,78 a 2,51)
Género						
Feminino	14,9	ref	2,4	Ref	16,2	ref
Masculino	12,7	0,81 (0,67 a 0,97)	1,4	0,62 (0,40 a 0,95)	11,0	0,75 (0,49 a 1,15)
País						
Inglaterra	13,6	ref	2,0	Ref	14,4	ref
País de Gales	15,8	0,97 (0,76 a 1,24)	2,1	0,67 (0,40 a 1,14)	13,4	0,64 (0,37 a 1,10)
Escócia	14,9	1,55 (1,04 a 2,30)	2,2	2,45 (0,83 a 7,22)	15,0	1,59 (0,55 a 4,64)
Irlanda do Norte	11,5	1,00 (0,77 a 1,29)	0,9	0,41 (0,16 a 1,02)	8,2	0,39 (0,15 a 1,04)
Grupo de rendimento familiar						
1 (mais elevado)	8,5	ref	0,3	Ref	3,4	ref
2	11,0	1,35 (1,06 a 1,72)	1,4	5,63 (2,28 a 13,95)	12,8	4,94 (1,99 a 12,30)
3	13,4	1,85 (1,42 a 2,42)	1,6	6,29 (2,66 a 14,87)	12,2	4,14 (1,75 a 9,83)
4	20,7	2,56 (1,87 a 3,53)	3,8	16,03 (5,90 a 43,57)	18,1	10,06 (3,92 a 25,83)
5 (mais baixo)	20,0	2,74 (2,00 a 3,75)	3,6	13,58 (5,51 a 33,47)	18,3	8,07 (3,24 a 20,12)
Grupo étnico						
Branco	15,0	Ref	2,1	Ref	14,2	ref
Multirracial	13,1	0,45 (0,23 a 0,89)	4,0	0,79 (0,29 a 2,11)	30,8	1,25 (0,28 a 5,47)
Indiano	4,3	0,39 (0,20 a 0,75)	0,7	0,46 (0,10 a 2,05)	15,4	1,16 (0,22 a 6,18)
Paquistaneses e bengalis	8,6	0,53 (0,33 a 0,85)	0,5	0,27 (0,09 a 0,84)	5,7	0,33 (0,09 a 1,20)
Negro	7,9	0,56 (0,31 a 1,00)	0,5	0,21 (0,05 a 0,94)	6,5	0,28 (0,07 a 1,10)
Outro grupo étnico	6,7	0,95 (0,43 a 2,10)	0,5	0,86 (0,10 a 7,20)	7,1	0,67 (0,07 a 6,82)
Cuidador é atualmente fumador						
Não	10,9	ref	1,2	Ref	10,8	ref
Sim	26,0	1,69 (1,38 a 2,06)	4,9	1,92 (1,16 a 3,19)	18,8	1,49 (0,92 a 2,41)
Pares fumam						
Não	4,0	ref	<0,1	Ref	1,1	ref
Alguns / a maioria / todos os	35,1	10,35 (8,35 a 12,81)	6,0	115,57 (26,03 a 513,08)	17,2	22,29 (4,91 a 101,21)
Não responde	9,3	1,96 (1,34 a 2,88)	7,1	14,51 (2,58 a 81,66)	7,6	9,21 (1,64 a 51,78)

O fumador atual que sempre fumou refere-se aos que relataram ter fumado aos 11 anos e que fumavam atualmente.

Os valores a negrito representam $p \leq 0,05$.

ORA é ajustado para todas as outras covariáveis do quadro.

ORA, OR ajustado.

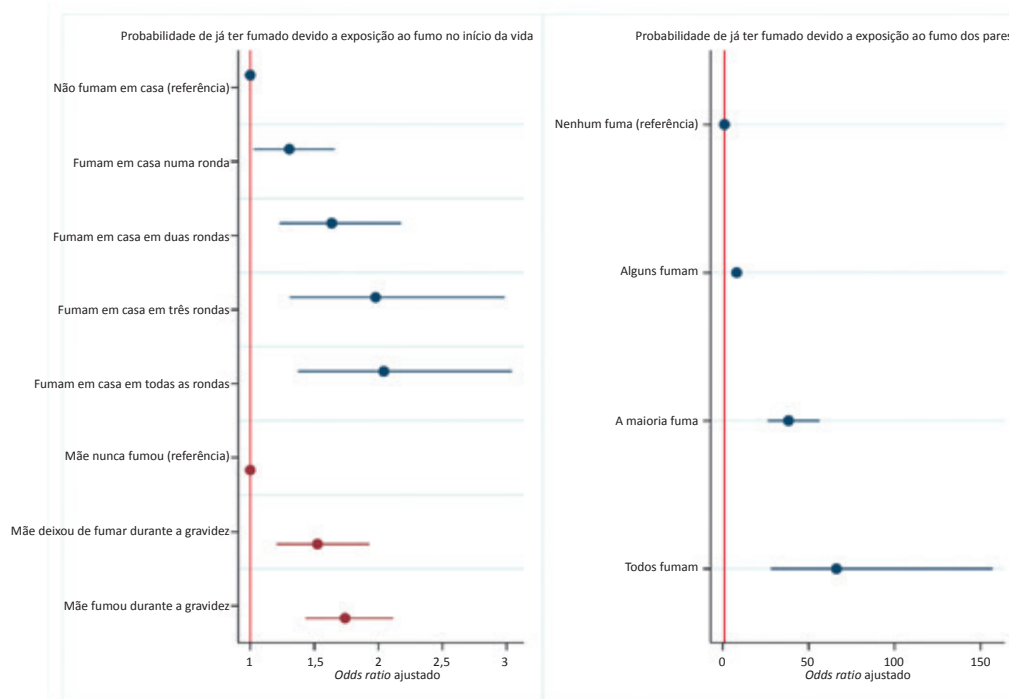


Figura 1 Exposição ao tabagismo no início da vida e associação com ser fumador no início da adolescência.

ação urgente e abrangente sobre o tabagismo para proteger as crianças. Além de reduzir a exposição ao fumo passivo, os dados sobre a exposição passiva ao fumo no mesmo quarto sugerem que a promoção de casas livres de tabaco tem o potencial de reduzir o tabagismo entre os jovens. Os cuidadores e os que têm crianças devem receber mais apoio para cesar.⁷ Estes achados também reforçam a visão de que combater o tabagismo durante a gravidez pode reduzir a iniciação do tabagismo nas crianças, bem como destacar vínculos conhecidos com as circunstâncias socioeconômicas adversas durante a infância.⁸ Estratégias baseadas em programas como o programa *A Stop Smoking in School Trial* (ASSIST), que forma pares nas escolas, também são recomendadas pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência dos Cuidados para reduzir a iniciação do tabagismo entre as crianças.⁹

Este trabalho tem algumas limitações. As nossas medidas de tabagismo entre cuidadores e crianças foram baseadas no autorrelato, embora trabalhos anteriores tenham achado que estas informações são precisas.⁸ A nossa medida de exposição à exposição no início da vida é a exposição na mesma sala e não na casa em geral, o que potencialmente mostra associações mais fortes. Algumas pesquisas anteriores encontraram diferenças nas associações de cuidadores fumadores por sexo, mas não pudemos examiná-las devido ao baixo número de pais identificados como cuidadores no estudo.¹⁰ Não incluímos aqui análises de quaisquer potenciais associações entre a utilização de e-cigarros e tabaco nesta faixa etária, embora análises prévias do MCS tenham revelado que a maioria da utilização de cigarros eletrônicos nesta faixa etária encontrava-se entre as crianças que usavam tabaco.^{11 12}

Apesar de um declínio na prevalência geral do tabagismo, um grande número de crianças no Reino Unido experimenta e continua a fumar. As associações com o tabagismo durante a gravidez e o tabagismo entre pares e cuidadores sugerem a necessidade de mais ações abrangentes para direcionar este influenciador evitável da doença.

Aviso de correção Este artigo foi corrigido após a sua publicação inicial online. Houve um erro tipográfico no “risco de já ter fumado” de “amigos fumadores” no Resumo.

Colaboradores AAL teve acesso total a todos os dados e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. O conceito e desenho do estudo foram desenvolvidos por AAL e NSH. Todos os autores estiveram envolvidos na interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão do conteúdo intelectual crítico.

Financiamento Não houve financiamento específico para este trabalho, mas CM e AAL são financiados pelo NIHR (NIHR RP 014-04-032) e a Unidade de Avaliação de Políticas de Saúde Pública do Imperial College London agradece o apoio da Escola de Investigação em Saúde Pública do NIHR. AB recebe financiamento do NIHR como investigador sênior, bem como do Asthma UK Center para investigação aplicada. DT-R é financiado pelo MRC através de um Clinician Scientist Fellowship (MR / P008577 / 1).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Não é necessário.

Proveniência e revisão por pares Não comissionados; revisto externamente por pares.

Declaração de partilha de dados Os dados do Mellenium cohort Study estão disponíveis gratuitamente para investigadores credenciados pelo UK Data Service <https://www.ukdataservice.ac.uk/>.

REFERÊNCIAS

- Hopkinson NS, Lester-George A, Ormiston-Smith N, et al. Child uptake of smoking by area across the UK. *Thorax* 2014;69:873–5.
- Department of Health (UK). Towards a smokefree generation. A Tobacco Control plan for England. <https://www.gov.uk/government/publications/towards-a-smoke-free-generation-tobacco-control-plan-for-england>.
- NHS Digital. Statistics on Smoking, England, 2017. <http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB24228> (accessed 29 Mar 2018).
- NHS Digital. Smoking, drinking and drug use among young people in England, 2017. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/areas-of-interest/public-health/smokingdrinking-and-drug-use-among-young-people-in-england>.
- Scottish Government. Scottish Schools Adolescent Lifestyle and Substance Use Survey (SALSUS). 2017. <https://www.gov.scot/Topics/Research/by-topic/health-communitycare/social-research/SALSUS>.
- Connolly R, Platt L. Cohort profile: UK Millennium Cohort Study (MCS). *Int J Epidemiol* 2014;43:1719–25.
- Royal College of Physicians. Passive smoking and children. 2010. <http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/pub305-e37e88a5-4643-4402-9298-6936de103266.pdf>.
- Taylor-Robinson DC, Wickham S, Campbell M, et al. Are social inequalities in early childhood smoking initiation explained by exposure to adult smoking? Findings from the UK Millennium Cohort Study. *PLoS One* 2017;12:e0178633.
- National Institute for Clinical Excellence. School-based interventions to prevent the uptake of smoking among children and young people. 2010. <http://www.ncsct.co.uk/usr/pub/school-based-interventions-to-prevent-the-uptake-of-smoking.pdf>.
- Gilman SE, Rende R, Boergers J, et al. Parental smoking and adolescent smoking initiation: an intergenerational perspective on tobacco control. *Pediatrics* 2009;123:e274–81.
- Laverty A, Vámos E, Filippidis F. Uptake of e-cigarettes among a nationally representative cohort of UK children. *Tob Prev Cessat* 2018;4.
- Bauld L, MacKintosh AM, Eastwood B, et al. Young People's Use of E-Cigarettes across the United Kingdom: findings from five surveys 2015–2017. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14:973.



Develop your research skills



And learn how to write papers that get published

Research to Publication is an eLearning programme for early career academics in healthcare research brought to you by BMJ.

The full programme will offer a comprehensive set of 8 courses, comprising 52 self-study modules that will allow you to choose what to study, and to do so at your own pace.

Focused on clinical and public health research, the programme draws on the expertise of The BMJ's research editors and UCSF's academics to guide you through the entire process from designing a study to seeing it published.



Enrol today to start learning rtop.bmj.com



What authors say about our submission process

"Excellent submission process, simple and smooth"

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

Publish your research with us

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

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



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



Fast and streamlined submission process



Extremely competitive review and publication time



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



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



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

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



Com um
objeto simples,
Thomas Edison
acendeu a vida
de todos.

O 1º ICS/LABA em BTI*,
ativado pela respiração

Porque somos
apenas humanos.

 **flutiform®
k-haler®**
propionato de fluticasona/formoterol



Através do seu
design inovador,
k-haler
simplifica
o tratamento
da asma.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Flutiform K-haler 50 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação e Flutiform K-haler 125 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada dose calibrada (à saída da válvula) contém: 50 microgramas de propionato de fluticasona e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado; 125 microgramas de propionato de fluticasona e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** indicada no tratamento regular da asma quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (um corticosteroide inalado e um agonista beta-2 de longa ação); Em doentes não controlados adequadamente com corticosteroides inalados e 'quando necessário' um agonista beta-2 de curta ação inalado. Em doentes já controlados adequadamente com um corticosteroide inalado e um agonista beta-2 de longa ação. Flutiform K-haler está indicado em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Os doentes devem ser instruídos relativamente à utilização do inalador e a sua asma deverá ser regularmente reavaliada pelo médico, de forma que a dosagem de Flutiform K-haler que utilizam permaneça adequada e esta só deverá ser alterada por indicação do médico. A dose deve ser ajustada para a dose mais baixa que permita manter o controlo efetivo dos sintomas. Após ser obtido o controlo da asma com a dosagem mais baixa de Flutiform K-haler administrada duas vezes por dia. **Nenhuma das dosagens de Flutiform K-haler suspensão pressurizada para inalação é recomendada para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade; Flutiform K-haler não deve ser utilizado nesta faixa etária jovem. CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** os efeitos indesejáveis associados ao Flutiform K-haler durante o desenvolvimento clínico são apresentados na tabela seguinte, listados por classe de sistema de órgãos. As seguintes categorias de frequência constituem a base para a classificação dos efeitos indesejáveis como: muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100): Perturbações do sono incluindo insónias; cefaleias, tremor, tonturas, palpitações, extrassístoles ventriculares; exacerbação da asma, disfonia, irritação na garganta; boca seca; erupção cutânea; raros (≥ 1/10.000, <1/1.000): sonhos estranhos e agitação; disgeusia, vertigens, angina de peito, taquicardia, hipertensão, dispneia, tosse, diarreia, prurido, espasmos musculares, edema periférico, astenia; dispepsia, muito raros (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis): visão turva, hiperatividade motora, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (sobretudo em criança). **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos; Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53; 1749-004 Lisboa; Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); Fax: +351 21 798 73 97; Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. Data da revisão do texto: fevereiro 2018. **MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA.** N.º registo: 5733357; 5733365. **COMPARTICIPADO a 69%.** Para mais informações contactar o Titular de AIM: Mundipharma Farmacêutica Lda.

*Breath Triggered Inhaler