

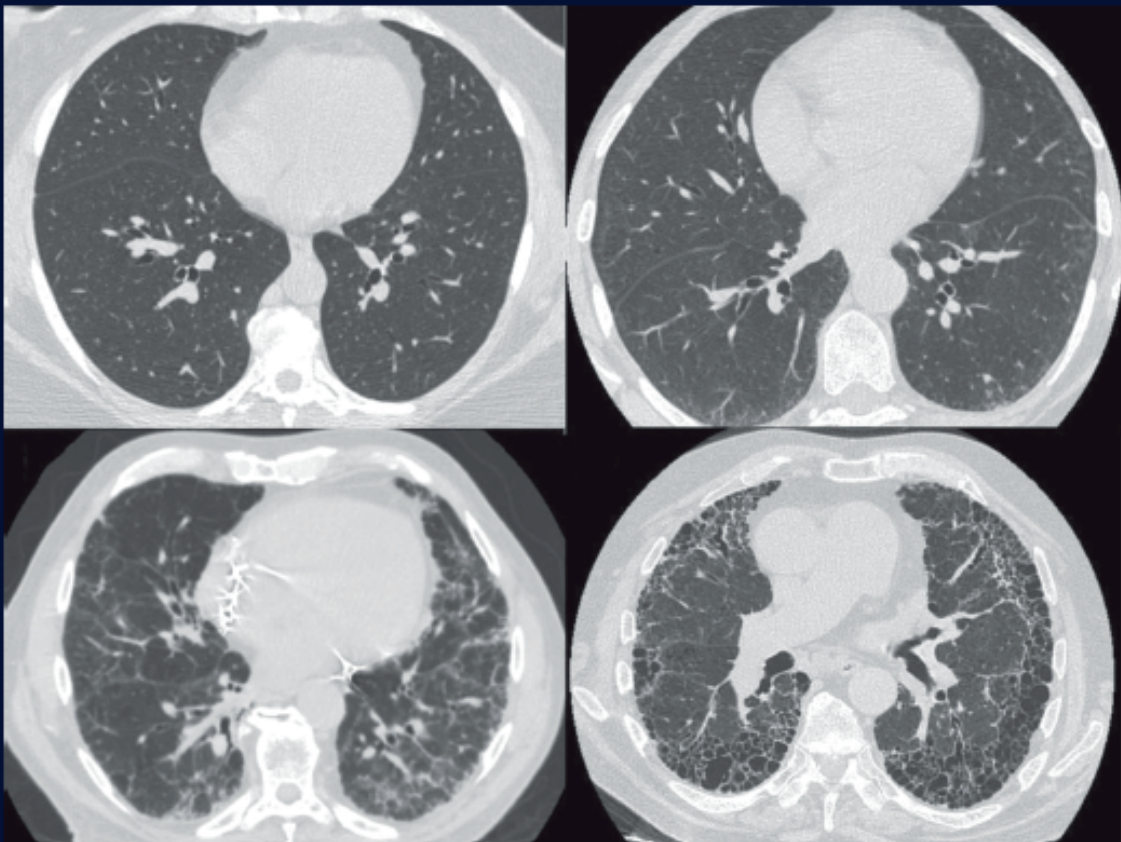
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ

1 VEZ DIA¹

xoterna[®]

breezhaler[®]

Indacaterol/glicopirrônio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA^{1*}

MELHORA OS SINTOMAS DE HOJE⁴...

... PREVINE FUTURAS EXACERBAÇÕES³

Estudo CRYSTAL⁴

117%

Melhoria da dispnéia
vs LABA/ICS⁴

(Medida através do TDI.
Cálculo realizado a partir dos dados
de Melhoria do TDI do Estudo
CRYSTAL ($\Delta = 1,10$ uds;
 $p < 0,0001$ às 12 semanas)

17%

de diminuição
na taxa de exacerbações
moderadas a graves
vs SFC³

(às 52 semanas) $p < 0,001$

Estudo FLAME³

BREEZHALER, O DISPOSITIVO COM MENOR TAXA DE ERROS CRÍTICOS** ASSOCIADOS AO SEU USO⁵

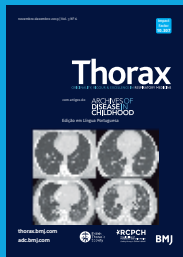
Xoterna Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas, pó para inalação, cápsulas (indacaterol/glicopirrônio)

Nota Importante: Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

APRESENTAÇÃO: Pó para inalação, cápsulas contendo 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol e 63 µg de brometo de glicopirrônio equivalente a 50 µg de glicopirrônio. Cada dose libertada (a dose libertada do aplicador bucal do inalador) contém 110 µg de maleato de indacaterol e 54 µg de brometo de glicopirrônio equivalente a 43 µg de glicopirrônio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos:** A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Xoterna Breezhaler. **Populações especiais de doentes:** **Compromisso renal:** pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial. **Compromisso hepático:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização em doentes com compromisso grave da função hepática. **População idosa:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos). **População pediátrica (<18 anos):** a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** As cápsulas de Xoterna Breezhaler devem ser administradas pela via inalatória oral e apenas com a utilização do inalador Xoterna Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Xoterna Breezhaler deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister para proteger da humidade, e apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de Xoterna Breezhaler. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** Xoterna Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração. **asma:** não deve ser usado no tratamento da asma, os agonistas beta-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma. **utilização aguda:** não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasma. **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa. **broncospasma paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncospasma paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa. **efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirrônio:** utilizar com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária. **efeitos sistêmicos de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão); em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-adrenérgicos. **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise. **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, podem causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG). **hipocalcemia:** os agonistas beta-adrenérgicos podem produzir hipocalcemia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcemia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas. **hiperglicemia:** a inalação de doses elevadas de agonistas beta-adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO: Informação relacionada com indacaterol** – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes. Não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. Os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular. **a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis** do tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteróides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas beta-adrenérgicos. **A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp)** não tem impacto na segurança das doses terapêuticas. **a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada**. Não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrônio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de cátiões orgânicos. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento foram tosse, nasofaringite e cefaleias. **Reações adversas de Xoterna Breezhaler:** **Muito frequentes** ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior. **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nasofaringite, infecção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicemia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, piroxíria, dor torácica. **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): angioedema, insónia, glaucoma, doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, distonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga. **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): parestesias. **(1) Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medinfar-Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1.ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escala de participação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_IEC_V06

* Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php (accedida em 2018/02/15); ** Erro crítico: aquele que pode afetar substancialmente a dose que chega ao pulmão; LABA β_2 - agonista de longa acção; ICS - Corticosteroide Inalado; TDI - Transition Dyspnea Index; SFC - Salmeterol/Fluticasona 50/50 µg 2x dia. 1. RCM XOTERNA[®] BREEZHALER[®] 10/2017; 2. Cazzola M, Ora J, Puxeddu E, et al Indacaterol/glicopirrônio. Combination for COPD. Pulm thoc (2017) doi: 10.1007/s41030-016-0024-0; 3. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol/glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. New England Journal of Medicine. 2016; 4. Vogelemeier CF, Gaga M, Aaliaman-Mattheis M, Greulich T, Marin JM, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respir Res. 2017 Jul 18;18(1):140; 5. Molimard M, Raheirson C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J. 2017; 49:1601794 [https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2016]. Otimização avaliada pela taxa de erros críticos de Breezhaler[®] vs. restantes inaladores em estudo (RespiMat[®], pMDI[®], Turbohaler[®], Handihaler[®] e Diskus[®]). **População estudo FLAME:** Doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica moderada e com ≥ 1 exacerbação no ano prévio. **População estudo FLAME:** Doentes com DPOC com história de ≥ 1 exacerbações no ano prévio à inclusão. Doentes exacerbadores e não exacerbadores excluindo doentes assintomáticos.

Sob licença Novartis. Xoterna-2018-04-FL-04 elaborado em fevereiro de 2018



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 10.307

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editor

N Kaminski (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)

H Bogaard

(The Netherlands)

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)

DL Jarvis (UK)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

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 6

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

novembro / dezembro 2019

Edição Portuguesa N.º 6 novembro / dezembro 2019 - Volume 3

245 Editorial

247 Editorial

247 O que aprendemos com os estudos acerca da associação entre urbanização e prevalência da asma?

249 Artigo principal

249 Cigarros eletrônicos: Tar Wars: O Império (do Tabaco) Contra-Ataca

251 Investigação respiratória

251 A associação do índice de massa corporal, ganho de peso e obesidade central com a dispneia relacionada com a atividade: Estudo Sueco de Bioimagem Cardiopulmonar

257 Doença pulmonar obstrutiva crónica

257 Genótipos β 2-Adrenérgicos e o risco de agudizações graves da DPOC: um estudo de coorte prospectivo

264 Epidemiologia respiratória

264 Redução de custos ao mudar para inaladores equivalentes e o seu efeito nos resultados de saúde

272 Asma

272 Urbanização e asma em países de baixo e médio rendimentos: uma análise sistemática das diferenças entre meios urbanos e rurais na prevalência da asma

282 Breve comunicação

282 Reabilitação pulmonar em DPOC realizada em casa ou em ambulatório: um estudo de coorte com emparelhamento de propensão

285 Archimedes

285 Que antibióticos devem ser usados para tratar crianças com agudização de bronquiectasias e como prevenção de agudizações a longo prazo?



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.



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wagoo (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.158

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 offices. POSTMASTER: send address changes to Archives of Disease in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 10.307

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 Elliott

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)
HJ 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)
B Mokheles (USA)
I Noth (USA)

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

Statistical Editors

A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
L Stanberry (USA)
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

Tasnia Nizam
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

Esta edição de tradução de artigos selecionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood* completa agora 3 anos consecutivos.

Coincide esta Edição com um virar de década. Será que podemos prever, a partir dos artigos selecionados para este número, as inquietações e as oportunidades que ditarão o percurso clínico e de investigação das doenças respiratórias do adulto e da criança na próxima década?

Senão vejamos:

Tendência (T) 0.0 – Colaboração: os Editores são provenientes de quadrantes diferentes de especialização, firmes na seleção de artigos nesta área do saber, com a motivação de facilitar e promover a sua leitura.

T1.0: Desigualdades: O Editorial constata a influencia das determinantes ambientais e sociais nos fatores de risco para doença, particularmente na asma. É verdade que é um fenómeno sobejamente conhecido e relatado desde meados do sec. XX, mas a revisão sistemática a que este Editorial se refere, também publicada neste número (pag. 272) aponta para a necessidade de repensar a urbanização também com efeitos promotores de saúde...

T2.0: Estilos de vida: cigarros eletrónicos e obesidade. Na próxima década urge influenciar as pessoas com quem convivemos, incluindo os nossos doentes, para a promoção de estilos saudáveis de vida que incluem não fumar, ter uma dieta equilibrada e fazer exercício. Neste grande desafio todos temos um papel...

T3.0: Medicina de precisão. Dois artigos deste número conduzem a uma reflexão sobre a tendência para voltar ao “fato feito à medida” em detrimento do “prêt-à-porter”. Identificação de genes e reabilitação adequada às possibilidades...

T4.0: Sustentabilidade. Por último podemos inferir, com alguma habilidade, que este número nos impõe algumas estratégias que voltem a permitir a sustentabilidade de serviços de saúde que se modificaram vertiginosamente nas últimas 2 décadas. Algumas das ferramentas apontadas são a medicina baseada em evidências estruturadas, a individualização terapêutica baseada em diagnóstico genético (teranóstico) e a escolha sensata de meios diagnósticos e terapêuticos em conjunto com a responsabilidade individual que todos temos de preservar a saúde para as próximas Gerações.

Desejamos a Todos uma excelente próxima década que se iniciará em 2020!

Teresa Bandeira

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia Pediátrica e do Sono (S3PS)

Sociedade Portuguesa de Pediatria

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
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  er
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
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: sfitzsimmons@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>

O que aprendemos com os estudos acerca da associação entre urbanização e prevalência da asma?

William Checkley

A população urbana mundial está a crescer rapidamente. Em 1950, apenas 751 milhões de indivíduos residiam nas áreas urbanas, ao passo que, em 2018, este número havia aumentado para 4,2 mil milhões, estimando-se que, destes, 828 milhões residam em bairros de lata urbanos.^{1,2} De acordo com as projeções atuais, a urbanização poderá somar 2,5 mil milhões de pessoas aos ambientes urbanos até 2050, um valor que representa aproximadamente dois terços da população global.¹ O ritmo da urbanização apresenta importantes desafios para o desenvolvimento de muitas cidades em África, na Ásia e na América Latina, onde grande parte desta expansão não é planeada ou é fracamente planeada, e agudiza as disparidades socioeconômicas e as condições de insalubridade.³ Os bairros de lata representam o maior fardo em termos de infraestruturas urbanas desadequadas, o que por sua vez resulta numa confluência de causas distais e próximas de doenças humanas. Uma melhor compreensão dos fatores de risco relacionados com a urbanização pode ajudar a impedir ou a tratar doenças crônicas comuns como a asma.

Múltiplos estudos têm vindo a relacionar a presença da asma com um aumento da urbanização. Aproximadamente 14% das crianças de todo o mundo têm sintomas de asma todos os anos, tornando-a a doença mais crônica na infância.⁴ Neste número da *Thorax*, Rodriguez *et al*⁵ realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise dos estudos epidemiológicos que avaliaram a associação entre urbanização e prevalência da asma. Os seus achados não são inteiramente surpreendentes: concluíram que a residência urbana estava associada a um aumento de 40 a 100 por cento nos casos de asma, dependendo da definição usada. No entanto, as suas conclusões e as lições que se retiram desta análise merecem uma discussão mais profunda.

Primeiro, Rodriguez *et al*⁵ desafiam a noção de como definir a urbanização em estudos epidemiológicos e solicitam tanto aos leitores como aos investigadores que se debrucem com mais afinco sobre as causas profundas da doença. De acordo com os autores, a abordagem usada em muitos estudos epidemiológicos de «saberei quando a vir» não é, de todo,

suficiente. Concorro com a sua conclusão. No entanto, também eu sou culpado de utilizar esta abordagem em alguns dos meus estudos.⁶⁻⁸ Num estudo recente acerca da urbanização e das doenças pulmonares crônicas que realizámos no Uganda, ao estudar dois enquadramentos díspares,⁸ um revisor perguntou-nos «como é [que sabíamos] que estas duas áreas representam outras áreas urbanas e rurais do Uganda?» Fornecemos imagens de satélite das duas áreas do estudo para apoiar a nossa alegação. As imagens de satélite mostraram claramente a diferença em termos de urbanização entre as duas áreas, mas, como é debatido por Rodriguez *et al*,⁵ eram incapazes de captar a natureza multidimensional da urbanização. Além disso, os dados ecológicos e as análises só por si não podem oferecer esta informação, dado que são, por natureza, concebidas para comparar causas básicas da doença em vários enquadramentos. Os fatores de risco associados à asma, como infeções respiratórias no início da infância, uma dieta pobre e deficiências ao nível dos micronutrientes, um elevado índice de massa corporal, a exposição a elevados níveis de poluição atmosférica ambiental e doméstica, a exposição ao fumo dos cigarros, incluindo enquanto fumador passivo e antes do nascimento, a exposição a alérgenos e sensibilização, a falta de exercício e a falta de acesso aos cuidados de saúde, entre outros⁹, são, provavelmente, afetados pelo fraco planeamento urbano. Uma perspetiva melhor da associação entre urbanização e asma exige uma compreensão mais profunda do enquadramento conceptual que englobe os fatores de risco básico, subjacentes e imediatos (figura 1).

Segundo, Rodriguez *et al*⁵ apelam ao desenvolvimento de uma definição opera-

cional, padronizada, da asma para efeitos de estudos epidemiológicos. No entanto, primeiramente, é necessário alcançar um consenso acerca da definição epidemiológica padrão da asma. Além disso, não existe um teste clínico ou um biomarcador que possa, por si só, confirmar a presença ou ausência de asma nos estudos epidemiológicos. As diretrizes internacionais aconselham a que o diagnóstico de asma tenha por base tanto a presença de sintomas como medições objetivas da obstrução variável do fluxo de ar.¹⁰ No entanto, não oferecem diretrizes práticas quanto à implementação desta recomendação em diferentes ambientes. Consequentemente, os estudos epidemiológicos têm usado combinações de respiração asmática autorrelatada, diagnósticos médicos ou utilização de medicamentos contra a asma para definir o estatuto da doença. No entanto, estudos anteriores demonstraram que até 30% dos indivíduos com asma diagnosticada por um médico ficavam excluídos de ter a doença quando avaliados objetivamente.¹¹ As melhorias em termos de diagnóstico operacional de asma exigem, provavelmente, avaliações sequenciais dos sintomas da asma e da função pulmonar ao longo de um período de tempo específico,¹² como acontece nos casos de hipertensão e diabetes. Também temos de considerar o potencial para subdiagnósticos de asma por contexto geográfico, que pode estar relacionado com barreiras ao acesso aos cuidados de saúde, ou através de diferenças na rotulação do diagnóstico. Com isto em mente, os investigadores precisam de pesar cuidadosamente a escolha e a exatidão das definições usadas em relação ao seu pragmatismo quando implementam estudos epidemiológicos. No entanto, a melhor ciência envolve escolhas que reduzem os erros de classificação tanto das exposições (por exemplo, urbanização) como dos resultados (por exemplo, asma).

O crescente problema da urbanização não planeada por todo o mundo

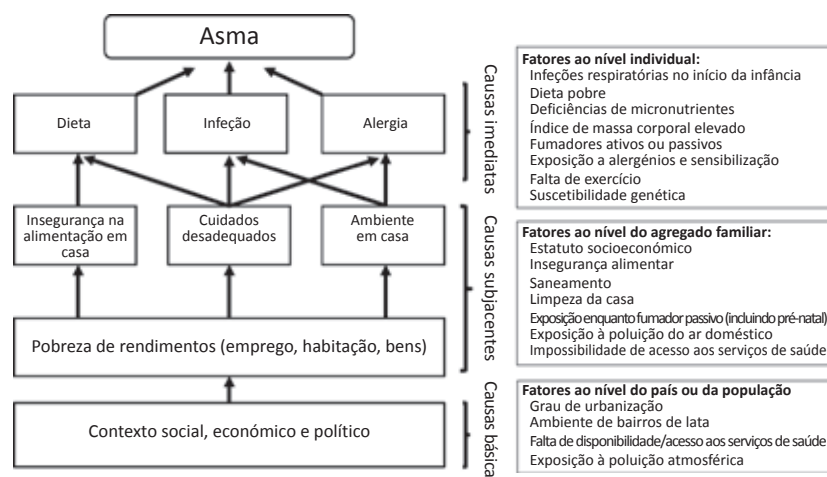


Figura 1 Enquadramento hierárquico conceptual dos fatores a nível individual, do agregado familiar e do país ou população associados à prevalência da asma.

Division of Pulmonary and Critical Care, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Correspondência para Dr Tim Coleman, Division of Primary Care, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK; tim.coleman@nottingham.ac.uk

irá continuar a aumentar. Os governos têm de fazer do planeamento urbano uma prioridade para garantir a saúde e o bem-estar dos indivíduos que vivem nas comunidades urbanas. As Nações Unidas fizeram do desenvolvimento das cidades e comunidades sustentáveis um Objetivo de Desenvolvimento Sustentável.¹³ No entanto, o investimento exigido para garantir o acesso a casas seguras é substancial: estima-se que seja necessário realizar um investimento de 57 biliões de dólares americanos em infraestruturas globais até 2030 para garantir casas que cumpram os padrões mínimos de conforto e saneamento.¹⁴ Um enquadramento estrutural bem concebido pode ajudar a identificar intervenções direcionadas que possam ajudar a reduzir o fardo global da asma e ter efeitos positivos sobre outros resultados para a saúde.

Agradecimentos Agradecimentos especiais aos Drs. Trishul Siddharthan e Suzanne Pollard por sua revisão crítica.

Contribuições WC foi responsável por escrever o editorial.

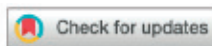
Financiamento William Checkley é financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (U01TW010107, U2RTW010114, UM1HL134590, D43TW009340).

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo) 2019. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.



Para citar Checkley W. Thorax 2019;74:1011–1012.

Aceite a 16 de agosto de 2019.

Publicado primeiro online a 18 de setembro de 2019.



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211793>

Thorax 2019;74:1011–1012.

doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213319

ORCID iD

William Checkley <http://orcid.org/0000-0003-1106-8812>

REFERÊNCIAS

1. United Nations. World urbanization prospects: 2018 revision. Geneva: United Nations; 2018.
2. UN-HABITAT. State of the World's Cities 2010/2011: Bridging the Urban Divide. London Earthscan; 2010.
3. Forum WE. The global risks report. 13th edition. Geneva: World Economic Forum; 2018.
4. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac). Thorax 2009;64:476–83.
5. Rodriguez A, Brickley E, Rodrigues L, et al. Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban–rural differences in asthma prevalence. Thorax 2019;74:1018–28.
6. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. Thorax 2011;66:1051–7.
7. Gaviola C, Miele CH, Wise RA, et al. Urbanisation but not biomass fuel smoke exposure is associated with asthma prevalence in four resource-limited settings. Thorax 2016;71:154–60.
8. Siddharthan T, Grigsby M, Morgan B, et al. Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda. Bull World Health Organ 2019;97:318–27.
9. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. CMAJ 2009;181:E181–E190.
10. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008;31:143–78.
11. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet L-P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. CMAJ 2008;179:1121–31.
12. Luks VP, Vandemheen KL, Aaron SD. Confirmation of asthma in an era of overdiagnosis. Eur Respir J 2010;36:255–60.
13. UN. Goal 11: Make cities inclusive, safe, resilient and sustainable
14. New Climate Economy. Better growth, better climate, new climate economy. Washington DC and London. Available: <http://newclimateeconomy.report/2014> [Accessed 23 Jun 2019].

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](#) [f/Thorax.BMJ](#)



Learn more today
thorax.bmj.com

Cigarros eletrônicos: Tar Wars: O Império (do Tabaco) Contra-Ataca

Andy Bush,¹ Jayesh Bhatt,² Jonathan Grigg³

Os estudantes de mitologia deverão recordar-se de que o segundo Trabalho de Hércules foi lutar contra a Hidra de Lerna, um monstro de nove cabeças com o hábito encantador de fazer crescer duas cabeças ferozes para substituir cada uma das cabeças cortadas. Outros tempos — os cigarros convencionais podem estar de saída, à medida que os legisladores (embora alguns com relutância) foram apertando o nó, com uma ampla promessa de benefícios para a saúde das crianças,^{1,2} mas a nova cabeça da Hidra representada pelos cigarros a vapor e outras maneiras de inalar nicotina entraram em cena. Longe de terem recebido o tratamento de Hercules (um ferro em brasa no toco da cabeça cortada), foram entusiasticamente abraçados pela Public Health England,³ pelos Membros do Parlamento e outros como sendo «pelo menos 95% mais seguros do que os cigarros»,⁴ e foram avançadas propostas para permitir os cigarros a vapor nos espaços públicos. Por seu lado, a European Respiratory Society⁵ e a Federation of International Respiratory Societies⁶, entre outras⁷, emitiram veementemente as suas opiniões contra tal utilização. Como deverão reagir aqueles que se preocupam com a saúde respiratória das crianças?

A primeira questão é: quão seguros são os cigarros eletrônicos? Que não produzem alcatrão e dióxido de carbono é simultaneamente inegável e inequivocamente melhor do que o fumo de um cigarro. Igualmente inegável é que contém nicotina, que é uma substância viciante e que, em modelos animais, é muitíssimo prejudicial ao desenvolvimento dos pulmões fetais⁸⁻¹¹ e do cérebro.¹² É igualmente um facto que existem literalmente milhares de combinações diferentes de compostos e sabores que podem ser consumidos a vapor. Estes fluídos são, atualmente, pouco regulados. Num estudo, todos os 122 líquidos de recarga de cigarros a vapor estudados continham substâncias com algum nível de perigo/risco de acordo com o sistema de classificação

globalmente harmonizado para irritantes respiratórios.¹³ Mesmo que um investigador pudesse ter a certeza de que um determinado fluído era inocente, tal certeza não poderia, racionalmente, ser alargada aos restantes. Têm vindo a ser cada vez mais reconhecidos resultados adversos graves e agudos para a saúde pulmonar (pneumonite de hipersensibilidade,^{14,15} Hemorragia alveolar difusa¹⁶) devido aos cigarros a vapor. Coletivamente, estes dados revelam violações claras da Diretiva Europeia para os Produtos de Tabaco que proíbe a adição de compostos que coloquem em risco a saúde humana, sejam ou não aquecidos (só para a nicotina se abre a exceção)¹⁷, e esperamos que as tabaqueiras que entram no mercado dos cigarros eletrônicos utilizem as suas capacidades de *lobbying* para minar a legislação reforçada. Devemos recordar-nos igualmente dos efeitos devastadores da inalação inadvertida de um desinfetante humidificante específico enquanto causa de doença pulmonar intersticial na Coreia¹⁸ em correlação com a complacência em relação à inalação de agentes químicos.

Sabemos que, *in vitro*, os fluídos de vaporização produzem efeitos indesejáveis sobre as células das vias aéreas, incluindo uma adesão bacteriana crescente¹⁹ e efeitos pró-inflamatórios.²⁰ Estes foram tão destrutivos quanto o tabaco em termos de produção de enfisema em modelo murino.²¹ Sabemos também que os fluídos de vaporização têm efeitos diferentes dos do fumo do tabaco sobre a proteômica epitelial brônquica²² e este artigo sugere veementemente que a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) está à espera dos fumadores de cigarros a vapor no futuro. Assim, os fluídos de vaporização que foram estudados (uma minúscula proporção de tudo o que existe) não são uma versão diluída do tabaco — têm a sua própria estirpe de efeitos adversos. Da perspetiva da proteção da saúde dos jovens, estes dados são suficientes para hastear bandeiras vermelhas. Além disso, a indústria do tabaco não foi, no passado louvada pela sua transparência; de facto, existe um risco enorme de que os interesses comerciais denigram os modelos de toxicidade usando a abordagem vulgar de que nenhum estudo mecânico individual modela os efeitos na «vida real». Todos devíamos levar a peito «À primeira, todos caem. À segunda, cai quem quer».

É igualmente um facto que a maior parte dos efeitos perniciosos do fumo (cancro do pulmão, DPOC) demoram décadas a manifestar-se. Os protago-

nistas dos regulamentos liberalizadores dos cigarros a vapor reconhecem que a segurança a longo prazo deste vício é desconhecida. De facto, continuamos a descobrir os efeitos adversos do tabaco; um artigo recente documentou um aumento do risco de morte por DPOC em adultos não fumadores que, em crianças, estiveram expostos ao fumo do tabaco por via passiva.²³ Além disso, a prevenção da exposição ao fumo em locais públicos reduz o risco de nascimento prematuro.² Interpretamos a descoberta destas associações causais depois de muitas décadas de espetadores inocentes terem sido expostos ao fumo de tabaco, o que significa que terão de passar muitos anos para que possamos ter a certeza de que a exposição aos cigarros a vapor é segura. De facto, embora a quantidade de estudos seja limitada, as provas apontam para que a exposição passiva às emissões de vapor dos cigarros eletrônicos não seja segura, o que não é, uma vez mais, de surpreender.^{24,25} A preocupação seguinte é se a utilização de cigarros eletrônicos por jovens pode ser uma porta para a utilização do tabaco. Não existem dúvidas de que, para muitas pessoas jovens, o primeiro contacto com a nicotina é realizado através dos cigarros eletrônicos, e que, do mesmo modo, muitos progridem para os cigarros convencionais²⁶ e que a utilização de cigarros eletrônicos está fortemente associada à progressão para o tabaco.²⁷ Mas, debater se os cigarros eletrônicos são ou não uma porta para o tabagismo é, sem dúvida, permitir que sejamos desviados pela esperteza da indústria para um beco sem saída irrelevante. Alguém poderá pensar de modo sério que é desejável que os jovens sejam expostos à nicotina, uma substância viciante conhecida? Precisamos de transmitir a mensagem de que a nicotina é uma perigosa substância de vícios e que os jovens devem ser avisados das consequências adversas e protegidos destas na medida do possível, mais do que propagar afirmações insípidas, sem qualquer fundamentação, acerca da «segurança». A complacência da Public Health England enquanto milhares de crianças se viciam na nicotina através dos cigarros a vapor é uma pusilânime recusa de responsabilidade.

Foi defendido que os cigarros eletrônicos são uma ajuda valiosa para se deixar de fumar. Esta não é uma área de especialização destes autores, pelo que teremos de depender da literatura publicada. As evidências existentes não são convincentes,²⁸ e, de facto, um recente ensaio pragmático, que pedia às pessoas que deixassem de fumar, era a única estratégia eficaz.²⁹ Uma meta-análise chegou a revelar que os cigarros eletrônicos estavam associados a uma menor desistência entre os fumadores!³⁰ Ainda assim, se

¹Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

²Respiratory Paediatrics, Nottingham Children's Hospital, Nottingham, UK

³Academic Division of Paediatrics, Centre for Child Health, Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, UK

Correspondência para

Professor Andy Bush,
Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, Sydney, London SW3 6NP, UK;
a.bush@imperial.ac.uk

investigadores independentes reputáveis realizarem um bom ensaio clínico que mostre um benefício inequívoco da utilização de cigarros eletrônicos para reduzir até à abstinência (comparado com técnicas de cessação que não expõem as células das vias respiratórias inferiores a elevadas concentrações de nicotina e outras toxinas putativas), apoiá-los sem dúvida a sua utilização num tal contexto. No entanto, um tal estudo ainda não foi, tanto quanto sabemos, realizado. Além disso, mesmo supondo que estes aparelhos ajudem alguns adultos a deixar de fumar, um benefício tão limitado seria ultrapassado pelo malefício causado caso se revelassem uma porta de entrada para o tabaco para toda uma geração de adolescentes.³¹

Claramente, existe uma desconexão entre a utilização putativa de cigarros eletrônicos numa clínica de para deixar de fumar e a maneira como estão a ser comercializados. Qualquer pessoa que duvide, deverá comparar o *marketing* em torno dos cigarros a vapor ao que envolve os pensos e as pastilhas de nicotina. A nossa discórdia reside no facto de os cigarros a vapor estarem a ser deliberadamente dirigidos a pessoas jovens — por que outra razão se haveria de disponibilizar tantos sabores? De facto, «Juuls» (que é o único que não é comercializado por uma tabaqueira) está a varrer os liceus dos EUA³² e agora tem mais de 70% de quota de mercado.³³ Com a aparência de uma drive USB e múltiplos sabores disponíveis, Juuls usava saís de nicotina, que imitam melhor a descarga de nicotina dos cigarros de tabaco e, supostamente, podem ser ainda mais viciantes.³⁴ Claro que as empresas que produzem Juuls estão desesperadamente preocupadas com o facto de estes não deverem ser usados por crianças, embora não deixem de estar sob investigação da Food and Drug Administration por, alegadamente, terem como alvo os jovens.³⁵ De facto, os seus *kits* são muitíssimo apelativos para este grupo etário.³⁶ Outros estão, decerto, igualmente preocupados e procuram sem dúvida influenciar os nossos políticos: o papel da desonra cabe à Foundation for a Smoke-Free World, fundada pela Philip Morris International e tendo atingido um orçamento de \$80 milhões anuais, durante 12 anos.³⁷ Do mesmo modo, a disseminação pela Internet e outras imagens de estrelas jovens e glamorosas a fumar cigarros de vapor, de ambos os géneros, dificilmente podem ser consideradas destinadas a desencorajar os mais jovens a experimentarem.

Em suma, a posição do *lobby* dos cigarros eletrônicos é a de que, dado que os cigarros eletrônicos não produzem duas substâncias que se sabe serem prejudiciais (alcatrão e monóxido de carbono) e não foram descobertos problemas de segurança, os cigarros eletrônicos são

mais seguros do que o tabaco. Nós acreditamos que, pelo contrário, devemos alinhar-nos com as grandes sociedades respiratórias internacionais para dizer que, a menos que sejam comprovadamente seguros e enquanto o não forem, deviam ser publicitados e regulados como cigarros, porque contêm centenas de compostos desconhecidos e não regulados que não encontramos no tabaco. De facto, sabemos que existem já substanciais preocupações de segurança documentadas (acima). A responsabilidade de provar que são seguros cabe integralmente à indústria. As regulações que aplicamos ao tabaco devem ser aplicadas aos cigarros eletrônicos, incluindo as que dizem respeito à publicidade, embalagem, impostos e onde podem ser usados. A única justificação para a sua utilização atual está em linha com os pensos e as pastilhas de nicotina para deixar de fumar. Se insistirmos na abordagem da Public Health England, com o seu desprezo pela proteção da saúde respiratória de adolescentes e jovens adultos, arriscamos uma nova epidemia de doenças pulmonares devastadoras nas crianças de hoje. Um «consenso» não baseado em evidências não deve ser autorizado a determinar as políticas públicas. Apelamos ao Royal College of Paediatrics and Child Health e aos restantes Royal Colleges para que se juntem às vozes internacionais que estão profundamente preocupadas com a epidemia de cigarros a vapor e que façam tudo o que pode ser feito para a prevenir.

Nota de correção Este artigo foi alterado desde que foi publicado primeiro online. O título do artigo foi modificado.

Contribuições AB escreveu o primeiro rascunho. Todos os autores reviram e concordaram com a versão final.

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de fomento no setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2019. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.



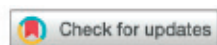
Para citar Bush A, Bhatt J, Grigg J. Arch Dis Child 2019;104:1027–1029.

Recebido a 17 de outubro de 2018

Revisão a 8 de novembro de 2019

Aceite a 8 de novembro de 2018.

Publicado primeiro online a 29 de novembro de 2019.



Arch Dis Child 2019;104:1027–1029.
doi:10.1136/archdischild-2018-315820

ORCID iDs

Andy Bush <http://orcid.org/0000-0001-6756-9822>

Jayesh Bhatt <http://orcid.org/0000-0003-0083-7460>

REFERÊNCIAS

- Millett C, Lee JT, Lavery AA, et al. Hospital admissions for childhood asthma after smoke-free legislation in England. *Pediatrics* 2013;131:e49–55.
- Cox B, Martens E, Nemery B, et al. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ* 2013;346:f441.
- McNeill A, Brose LS, Calder R, et al. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. London. Public Health England 2018.

- Hartmann-Boyce J, Begh R, Aveyard P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *BMJ* 2018;360:j5543.
- Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. *Eur Respir J* 2018;51:1800278.
- National Academies of Sciences and Engineering and Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press, 2018.
- Sekhon HS, Jia Y, Raab R, et al. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999;103:637–47.
- Sekhon HS, Keller JA, Proskocil BJ, et al. Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:31–4.
- Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, et al. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through alpha7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:695–702.
- Vardavas C, Girvalaki C, Vardavas A, et al. Respiratory irritants in e-cigarette refill liquids across nine European countries: a threat to respiratory health? *Eur Respir J* 2017;50:1701698.
- Wongtrakool C, Roser-Page S, Rivera HN, et al. Nicotine alters lung branching morphogenesis through the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L61–L618.
- Roza SJ, Verburg BO, Jaddoe VW, et al. Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. *Eur J Neurosci* 2007;25:611–7.
- United Nations Economic Commission for Europe. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). New York, United Nations, 2007. http://www.unec.org/trans/danger/public/ghs/ghs_rev02/02files_e.html.
- Narang R, Narang D, Narang S, et al. Good, Bad, and Ugly on Vaping. *Chest* 2015;148:385A.
- Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, et al. Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics* 2018;141:e20163927.
- Agustin M, Yamamoto M, Cabrera F, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018;2018:1–3.
- Directive 2015/40/EU of the European Parliament and of the Council of 3 April on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products and repealing Directive 2001/37/EC. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/cn/TEXT/?uri=CELEX:3A3201410040>.
- Kim KW, Ahn K, Yang HJ, et al. Humidifier disinfectant-associated children's interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:48–56.
- Miyashita L, Suri R, Dearing E, et al. E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2018;51:1701592.
- Scott A, Lugg ST, Aldridge K, et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax* 2018;thoraxjnl-2018-211663. epub.
- Reinkovait V, Rodriguez IE, Karoor V, et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. *Eur Respir J* 2018;51:1701661.
- Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:67–76.
- Diver WR, Jacobs EJ, Gapstur SM. Secondhand Smoke Exposure in Childhood and Adulthood in Relation to Adult Mortality Among Never Smokers. *Am J Prev Med* 2018;55:345–52.
- www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-3222
- Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:628–37.
- Fulton E, Gokal K, Griffiths S, et al. More than half of adolescent E-cigarette users had never smoked a cigarette: findings from a study of school children in the UK. *Public Health* 2018;161:33–5.
- Conner M, Grogan S, Simms-Ellis R, et al. Do electronic cigarettes increase cigarette smoking in UK adolescents? Evidence from a 12-month prospective study. *Tob Control* 2017;pii: tobaccocontrol-2016-053539. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053539. [Epub ahead of print].
- Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629–37.
- Halpern SD, Harhay MO, Saulsger K, et al. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2018;378:2302–10.
- Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:116–28.
- Leone FT, Carlsen KH, Chooljian D, et al. Recommendations for the appropriate structure, communication, and investigation of tobacco harm reduction claims. An official american thoracic society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e90–e105.
- Barrington-Trimis JL, Leventhal AM. Adolescents' use of "Pod Mos" E-cigarettes – urgent concerns. *N Engl J Med* 2018. epub.
- Craver R. Juul expands e-cig market share gap with Reynolds' Vuse. *Winston-Salem Journal* 2018 https://www.journalnow.com/business/juul-expands-e-cig-market-share-gap-with-reynolds-vuse/article_0bb44442-fc0f-5c00-8b05-29bb95dc985.html.
- Goniewicz ML, Boykan R, Messina CR, et al. High exposure to nicotine among adolescents who use Juul and other vape pod systems ('pods'). *Tob Control* 2018;tobaccocontrol-2018-054565.
- Kamerow D. Start-up e-cigarette brand aims to "improve smokers' lives". *BMJ* 2018;362:k2930.
- U.S. Food and Drug Administration. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new enforcement actions and a Youth Tobacco Prevention Plan to stop youth use of, and access to, JUUL and other e-cigarettes. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm605432.htm>.
- World Health Organization. WHO Statement on Philip Morris funded Foundation for a Smoke-Free World. <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2017/philip-morris-foundation>.
- Gaga M, Welte T, Troosters T, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Br Med J* <http://www.bmj.com/content/360/bmj.j5543.rapidresponses>.

A associação do índice de massa corporal, ganho de peso e obesidade central com a dispneia relacionada com a atividade: Estudo Sueco de Bioimagem Cardiopulmonar

Magnus Pär Ekström,¹ Anders Blomberg,² Göran Bergström,³ John Brandberg,⁴ Kenneth Caidahl,⁵ Gunnar Engström,⁶ Jan Engvall,⁷ Maria Eriksson,⁸ Klas Gränsbo,⁹ Tomas Hansen,¹⁰ Tomas Jernberg,¹¹ Lars Nilsson,¹² Ulf Nilsson,¹² Anna-Carin Olin,¹³ Lennart Persson,¹⁴ Annika Rosengren,³ Martin Sandelin,¹⁵ Magnus Sköld,^{16,17} Johan Sundström,¹⁸ Eva Swahn,¹⁴ Stefan Söderberg,¹² Hanan A Tanash,¹⁹ Kjell Torén,²⁰ Carl Johan Östgren,¹⁴ Eva Lindberg²¹

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213349>).

Para saber as afiliações numeradas, consulte o final do artigo.

Correspondência para

Dr Magnus Pär Ekström,
Department of Clinical Sciences
Lund, Respiratory Medicine and
Allergology, Lund University,
Faculty of Medicine, Lund,
Sweden;
pmekstrom@gmail.com

MPE e AB são os primeiros autores

Recebido a 13 de março de 2019
Revisto a 31 de julho de 2019
Aceite a 5 de agosto de 2019
Publicado inicialmente *online* a
21 de agosto de 2019

RESUMO

Introdução A dispneia é comum entre a população, em especial nas mulheres, e está associada a efeitos adversos sobre a saúde. A obesidade (índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m²) tem vindo a aumentar rapidamente em termos globais e o seu impacto sobre a dispneia é incerto.

Métodos Este estudo de base populacional pretendia, em primeiro lugar, avaliar a associação entre o IMC atual e as alterações relatadas pelos próprios quanto ao seu IMC desde os 20 anos (*score Research Council* modificado ≥ 1) na população de meia-idade. Os objetivos secundários prendem-se com a avaliação de fatores que contribuem para a dispneia na obesidade, incluindo a interação entre o volume pulmonar espirométrico e o sexo.

Resultados Incluímos 13 437 indivíduos; média de idades 57,5 anos; 52,5% mulheres; IMC médio 26,8 (DP 4,3); aumento da média IMC desde os 20 anos foi de 5,0 kg/m²; e 1283 (9,6%) relataram dispneia. A obesidade esteve fortemente associada ao aumento da dispneia, OR 3,54 (95% CI, 3,03 a 4,13) independentemente da idade, do sexo, dos hábitos tabágicos, da obstrução do fluxo de ar, do nível de exercício e da presença de comorbilidades. A associação entre o IMC e a dispneia foi alterada pelo volume pulmonar; o aumento da prevalência da dispneia nos casos de IMC mais elevado foi mais acentuado no caso de indivíduos com capacidade vital forçada (FVC). A prevalência mais elevada de dispneia em mulheres obesas do que em homens (27,4% vs. 12,5%; $p < 0,001$) esteve relacionada com o seu FVC mais reduzido. Independentemente do IMC atual e das variáveis, os indivíduos cujo IMC aumentou desde os 20 anos sentiram mais dispneia.

Conclusão A dispneia está associada, de modo independente, com a obesidade e o ganho de peso na vida adulta e a associação é mais forte no caso de indivíduos com volumes pulmonares inferiores.

INTRODUÇÃO

A dispneia relacionada com as atividades diárias afeta 15%–45% das pessoas de meia-idade na população e está associada a consequências adversas significativas para a sua saúde.^{1–4} A dispneia durante o dia-a-dia é vincadamente mais comum nas mulheres do que nos homens, tanto entre os indivíduos saudáveis como entre pessoas com doença pulmonar obstrutiva

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As pessoas com um índice de massa corporal (IMC) atual mais elevado ou cujo IMC aumentou desde os 20 anos de idade padecem de mais dispneia na sua vida quotidiana? Quais os fatores que contribuem para este aumento do risco?

Que conclusão foi alcançada?

► Tanto o IMC mais elevado como o aumento do IMC desde os 20 anos foram independente e fortemente associados à dispneia e o efeito adverso foi mais forte em indivíduos com um volume pulmonar mais reduzido.

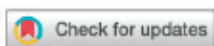
Porque vale a pena ler este artigo?

► A obesidade e a dispneia são, cada vez mais, problemas globais e este é um grande estudo com base na população nacional que oferece novos conhecimentos quanto às relações entre a obesidade e a dispneia, incluindo no que diz respeito às diferenças entre homens e mulheres.

crónica (DPOC). Esta diferença relacionada com o género foi recentemente relacionada com os volumes pulmonares absolutos mais reduzidos no caso das mulheres.^{1,5,6} É necessário identificar outros fatores que também possam influenciar a sensação de dispneia.

A prevalência da obesidade tem aumentado acentuadamente em décadas recentes.⁷ Em 2016, mais de 650 milhões de adultos eram obesos, sendo a obesidade definida como um índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m², de acordo com a OMS.^{7,8} Atualmente, a maioria dos adultos nos EUA têm excesso de peso ou são obesos.⁷ A obesidade está associada a efeitos negativos sobre a saúde, incluindo uma crescente comorbilidade e utilização dos cuidados de saúde, acima de tudo devido a síndrome metabólica e doença cardiovascular,^{9,10} insuficiência cardíaca,¹¹ distúrbios do sono,¹² deterioração da qualidade de vida relacionada com a saúde física e mental¹³ e mortalidade crescente.¹⁴

A obesidade está associada a uma prevalência e gravidade vincadamente crescentes da



© 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: Ekström MP, Blomberg A, Bergström G, et al. Thorax 2019;74:958–964.

dispneia relacionada com a atividade na comunidade.^{1 3-6 10 15-19} As pessoas com obesidade correm um risco 3,6 vezes superior de sentir dispneia, independentemente da idade, do sexo, da etnicidade e do nível de obstrução das vias respiratórias.¹⁶ Num estudo, 80% dos adultos obesos relataram sentir dispneia depois de terem subido dois lances de escadas quando comparado com 16% dos controlos não obesos.¹⁰ A associação entre um IMC mais elevado e um aumento da dispneia relacionada com a atividade, medida através da escala modificada do Medical Research Council (mMRC) para a dispneia,^{17 20} tem vindo a ser relatada em vários países e regiões.^{1 3-6 18}

O conhecimento sobre a ligação entre a obesidade e a dispneia na população geral é limitado. Nenhum estudo avaliou a relação entre as alterações anteriores no IMC ao longo do tempo e a dispneia atual. Independentemente do IMC, o ganho de peso é um fator de risco independente para outros sintomas subjetivos, como a insónia e a sonolência durante o dia.¹² Não foi avaliado se outros marcadores de obesidade central, como perímetros da cintura, estarão mais relacionados com a dispneia do que o IMC. Também não se sabe em que medida a associação entre a obesidade e a dispneia é mediada pelas alterações relacionadas com outros fatores principais, como as comorbilidades e os volumes pulmonares reduzidos.

O principal objetivo deste estudo é avaliar a associação dos indicadores de obesidade: IMC, alteração no IMC desde os 20 anos e obesidade central com a dispneia relacionada com a atividade na população de meia-idade em geral. Os objetivos secundários foram (1) comparar a exatidão das associações entre diferentes indicadores de obesidade; (2) avaliar em que medida as associações se devem a variáveis potenciais, incluindo comorbilidades, e (3) descodificar a interação da obesidade, comorbilidades e volumes pulmonares espirométricos reduzidos relativamente à dispneia em homens e mulheres.

MÉTODOS

Conceção do estudo e população

Trata-se de uma análise transversal do estudo de base populacional Swedish CARDioPulmonary bioImage Study (SCAPIS).²¹ SCAPIS é um projeto de investigação colaborativo entre seis universidades suecas (Gotemburgo, Linköping, Malmö/Lund, Estocolmo, Umeå e Uppsala). O objetivo global do SCAPIS é caracterizar, em termos de fenótipo e das influências ambientais e socioeconómicas, uma coorte sueca de 30 000 homens e mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos, para obter novas informações que sejam relevantes no ambiente atual para identificar e tratar indivíduos com doenças cardiopulmonares e metabólicas e para otimizar a capacidade de investigar mecanismos da doença.²¹ Os participantes foram aleatoriamente selecionados a partir do registo da população sueca e a taxa de participação rondou os 50%. A presente análise tem por base os dados da coorte SCAPIS incluídos entre novembro de 2013 e dezembro de 2016.

Os critérios de exclusão no presente estudo foram a impossibilidade de andar devido a outra razão que não a dispneia e a falta de dados relativos à dispneia autorrelatada ou a qualquer das variáveis avaliadas pelo estudo.

Avaliações

Os dados do questionário de autorrelatório incluíam mMRC, peso aos 20 anos de idade, hábitos tabágicos, consumo de tabaco em maços (número de cigarros/20/dia×anos em que fumou), perda de menstruação devido à menopausa, diagnóstico médico de diabetes, diagnóstico médico de hipertensão, diabetes mellitus, asma, DPOC, apneia do sono, doença cardíaca isquémica (enfarte do miocárdio e/ou angina de peito prévios), insuficiência cardíaca, fibrilhação/vibração auricular e acidente vascular cerebral. A doença cardíaca foi definida como

a presença de qualquer doença cardíaca isquémica insuficiência cardíaca ou fibrilhação/vibração auricular.

A frequência da ansiedade foi avaliada mediante uma escala de cinco pontos adaptada de Rosengren *et al*, e os níveis 4–5 foram usados para definir a ansiedade.^{22 23} A depressão foi avaliada perguntando se, durante os últimos 12 meses, os participantes se tinham sentido tristes, melancólicos ou deprimidos durante 2 ou mais semanas seguidas e, em caso afirmativo, foram avaliadas por um conjunto de sete perguntas de sim/não — se perdeu interesse nas coisas, se se sentiu cansado/a ou com falta de energia, se ganhou ou perdeu peso, se sentiu dificuldade em adormecer ou em se concentrar, se pensou na morte, se se sentiu inútil, sendo que cinco ou mais resposta afirmativas foram definidas como depressão clínica.²³ O nível de exercício físico dos participantes durante o tempo de lazer foi analisado através de quatro perguntas adotadas da Public Health Agency da Suécia.²⁴ Tendo em conta as respostas, os participantes foram categorizados como tendo um nível de exercício físico elevado (exercício extenuante regular >30 min, >3 vezes/semana), médio (exercício como andar ou pedalar durante pelo menos 4 horas por semana) ou reduzido (passar a maior parte do tempo de lazer em atividades sedentárias com exercício físico leve <2 horas por semana).

A altura, o peso, a cintura e o perímetro da anca foram medidos nos centros de teste. O IMC atual foi calculado como peso (kg)/altura(m).² O IMC aos 20 anos foi calculado usando o peso que o participante recordava ter aos 20 anos e a altura atual (não foi recolhida a altura recordada). Foi calculado o rácio entre perímetro da cintura e perímetro da anca (Pc/Pa) e o Pc/Pa elevado foi definido de acordo com os critérios da OMS, >0,9 nos homens e >0,85 nas mulheres.²⁵ Foram realizadas uma espirometria dinâmica (volume expiratório forçado em um segundo (FEV₁) e capacidade vital forçada (FVC)) e uma prova de absorção de monóxido de carbono (CO) (capacidade de difusão pulmonar para CO (DL_{CO})) com Vyair (Mettawa, IL, EUA). A espirometria foi levada a cabo pelo menos 14 minutos depois de uma inalação de 400 µg de salbutamol, usando uma pinça no nariz e como o sujeito em posição sentada. A absorção de CO foi determinada usando o método de inalação única. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os padrões da American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS).^{26 27} Os valores e z-scores previsto para a espirometria foram calculados usando os valores de referência da Global Lung Function Initiative 2012.^{28 29}

Análise estatística

As características foram resumidas através de uma média com DP e mediana com intervalos ou IIQ das variáveis contínuas com uma distribuição normal ou assimétrica, respetivamente. As variáveis categóricas foram expressas como frequências e percentagens. As características foram tabuladas separadamente para os indivíduos incluídos e excluídos da análise.

O resultado foi a definição da dispneia relacionada com a atividade como um valor de dispneia mMRC ≥1.¹⁷ A escala mMRC é fiável, válida e a mais comumente utilizada para a categorização do impacto funcional e da incapacidade provocadas pela dispneia no dia-a-dia,^{17 30} incluindo em pessoas com obesidade.²⁰ Para motivos de simplificação, foi utilizado um só limite (*cut-off*), dado que a análise ordinal, usando todos as categorias mMRC 0–4 gerou conclusões semelhantes.

Os indicadores de obesidade de interesse foram os seguintes: (1) IMC atual medido, categorizado como <20, 20 a <25, 25 a <30 e ≥30 kg/m²; (2) alteração absoluta no IMC desde os 20 anos; (3) variação média por ano no IMC desde os 20 anos; (4) medição do perímetro da cintura (cm); (5) obesidade central definida como um perímetro da cintura >102 cm para os homens e >88 cm para as mulheres.²⁵ As associações entre cada indicador de obesidade e a dispneia foram analisados utilizando

regressão logística multivariável. Todos os modelos tinham em consideração o agrupamento por centro (n=6). As associações foram expressas como OR com IC 95%. A robustez dos modelos logísticos foi apoiada pelo facto de a análise utilizando regressão logística ordinal e multinominal ter gerado resultados semelhantes. O ajuste avaliado usando o teste de Hosmer Lemeshow foi bom para os modelos ($p>0,11$) mas mais reduzido ($p=0,04$) para a obesidade central. As covariáveis foram selecionadas para inclusão nos modelos de regressão, com base no conhecimento do tema.^{1 3-6 18 19} As variáveis possíveis avaliadas foram a idade, o sexo, o perímetro da cintura, o Pc/Pa, o nível de limitação do fluxo sanguíneo (FEV_1/FVC z-score), FVC z-score, DL_{CO} , a presença autorrelatada de hipertensão diagnosticada por um médico, diabetes mellitus, doença cardíaca, anoso-maço de consumo de tabaco, hábitos tabágicos (estando em falta uma categoria à parte), ansiedade, depressão, menopausa (nas mulheres) e nível de exercício físico. As relações entre as variáveis do estudo e o conjunto de variáveis mínimas exigidas a ajustar foram avaliadas usando um gráfico acíclico direto (www.dagitty.net) apresentado na figura S1 no suplemento online.

As covariáveis nos modelos ajustados finais foram a idade, o sexo, os hábitos tabágicos atuais, FEV_1/FVC z-score, asma, hipertensão, insuficiência cardíaca, ansiedade, depressão e nível de exercício físico. A função pulmonar foi avaliada como FVC e não DL_{CO} com base numa análise anterior da relação entre DL_{CO} e as diferenças de género na dispneia foram relatadas, acima de tudo, em mulheres com volumes pulmonares reduzidos (medidos usando FVC).⁶ A forma da associação entre cada indicador de obesidade e dispneia foi avaliada visualmente utilizando gráficos de caixa e estriados para especificação correta das variáveis nos modelos. Não foram imputados dados. A exatidão das associações entre os indicadores de obesidade e a dispneia foram comparados usando uma área sob a curva (AUC) de cada modelo, em cru e ajustada as variáveis.

A influência dos volumes pulmonares espirométricos foi avaliada comparando a estimativa dos indicadores de obesidade em modelos plenamente ajustados com e sem FVC em valor absoluto e z-score (desvio da previsão normal), respetivamente. Se as associações entre o IMC atual e a dispneia diferem entre homens e mulheres, de acordo com o IMC aos 20 anos e o FVC, foi testado juntando os termos de interação separadamente no modelo plenamente ajustado. A interação foi avaliada usando testes de razão de verosimilhança. As associações com a probabilidade de dispneia foram traçadas como efeitos marginais dos modelos usando o comando «*margins plot*» no Stata. Todas as análises foram conduzidas usando Stata V.14.2 (StataCorp LP; College Station, TX, EUA, 2016). O significado estatístico foi definido como $p<0,05$ bilateral.

RESULTADOS

Depois de excluídos os indivíduos com incapacidade de andar devido a outros motivos que não a dispneia (n=144) e aos quais faltam dados relativos à dispneia autorreportada ou a qualquer das variáveis avaliadas no estudo (n=2373), foram incluídos na análise 13 437 indivíduos. Quando comparados com os participantes incluídos, os participantes excluídos reportavam mais dispneia, tinham um IMC ligeiramente superior, tinham mais hábitos tabágicos anteriores e atuais e um pouco mais de comorbilidades (Tabela S1 do suplemento online). As características dos indivíduos incluídos são apresentadas na quadro 1; a idade média é de 57,5 (DP 4,3); 52,5% mulheres; o IMC atual médio foi de 26,8 (DP 4,3); o IMC médio aos 20 anos de idade foi de 21,9 (DP 2,7) e 9,6% de dispneia reportada (mMRC ≥ 1).

Os indivíduos com dispneia tinham maior probabilidade de ser do sexo feminino (67% vs. 51%), tinham um IMC semelhante aos 20 anos, quando comparado com pessoas sem dispneia, mas tinham um IMC mais elevado e uma maior obesidade central, maior exposição ao tabaco, mais comorbilidades,

Quadro 1 Características dos participantes

Característica	Todos	Sem dispneia (mMRC=0)	Com dispneia (mMRC ≥ 1)
N	13 437	12 154 (90,4%)	1 283 (9,6%)
Idade, média (DP)	57,5 (4,3)	57,4 (4,3)	58,2 (4,3)
Mulheres	7052 (52,5%)	6189 (50,9%)	863 (67,3%)
Escala mMRC de dispneia			
0	12 154 (90,5%)	12 154 (100,0%)	0 (0,0%)
1	725 (5,4%)	0 (0,0%)	725 (56,5%)
2	444 (3,3%)	0 (0,0%)	444 (34,6%)
3	62 (0,5%)	0 (0,0%)	62 (4,8%)
4	(0,4%)	0 (0,0%)	52 (4,1%)
IMC atual kg/m ²			
<20	336 (2,5%)	306 (2,5%)	30 (2,3%)
20 a <25	4675 (34,8%)	4423 (36,4%)	252 (19,6%)
25 a <30	5697 (42,4%)	5240 (43,1%)	457 (35,6%)
≥ 30	2729 (20,3%)	2185 (18%)	544 (42,4%)
IMC atual, média (DP)	26,8 (4,3)	26,5 (4,1)	29,4 (5,5)
IMC aos 20 anos, média (DP)	21,9 (2,7)	21,9 (2,6)	21,8 (3,0)
Alteração de IMC desde os 20 anos, média (DP)	4,95 (3,89)	4,7 (3,7)	7,6 (4,9)
Ação anual de IMC desde os 20 anos, média (DP)	0,13 (0,11)	0,13 (0,10)	0,20 (0,13)
Obesidade central N(%)	5595 (41,6%)	4731 (38,9%)	864 (67,3%)
Perímetro da cintura, média (DP)	94,0 (12,7)	93,4 (12,5)	99,6 (13,8)
Pc/Pa, média (DP)	0,92 (0,09)	0,91 (0,09)	0,93 (0,09)
Pc/Pa elevado	9483 (70,6%)	8479 (69,8%)	1004 (78,3%)
FEV_1 , média (DP)	3,26 (0,76)	3,31 (0,75)	2,77 (0,71)
FEV_1 , % do previsto, média (DP)	102,1 (13,9)	102,9 (13,3)	94,2 (16,8)
FVC, média (DP)	4,19 (0,98)	4,24 (0,97)	3,66 (0,89)
FVC, % do previsto, média (DP)	102,6 (12,9)	103,1 (12,6)	97,6 (14,0)
FEV_1/FVC , média (DP)	0,78 (0,06)	0,78 (0,06)	0,76 (0,09)
FEV_1/FVC , % percentagem do previsto, média (DP)	99,2 (8,1)	99,5 (7,7)	96,0 (11,1)
DL_{CO} , média (DP)	8,54 (1,95)	8,66 (1,93)	7,37 (1,73)
Fumador ativo	1784 (13,3%)	1489 (12,3%)	295 (23,0%)
Consumo de tabaco em anos-maço, média (DP)	12,0 (24,0)	10,8 (22,0)	23,3 (36,1)
Hipertensão	2917 (21,7%)	2495 (20,5%)	422 (32,9%)
Diabetes mellitus	513 (3,8%)	408 (3,4%)	105 (8,2%)
Doença cardíaca isquémica	360 (2,7%)	283 (2,3%)	77 (6,0%)
Insuficiência cardíaca	165 (1,2%)	118 (1,0%)	47 (3,7%)
Fibrilhação/vibração auricular	244 (1,8%)	197 (1,6%)	47 (3,7%)
Doença cardíaca	699 (5,2%)	549 (4,5%)	150 (11,7%)
Asma	982 (7,3%)	776 (6,4%)	206 (16,1%)
DPOC	171 (1,3%)	87 (0,7%)	84 (6,5%)
AOS	544 (4,0%)	454 (3,7%)	90 (7,0%)
Acidente vascular cerebral	175 (1,3%)	142 (1,2%)	33 (2,6%)
Ansiedade	2780 (20,7%)	2313 (19,0%)	467 (36,4%)
Depressão	1998 (14,9%)	1570 (12,9%)	428 (33,4%)
Nível de exercício físico			
Reduzido	1578 (11,7%)	1189 (9,8%)	389 (30,3%)
Médio	6360 (47,3%)	5668 (46,6%)	692 (53,9%)
Elevado	5499 (40,9%)	5297 (43,6%)	202 (15,7%)

A doença cardíaca foi definida como a presença de uma qualquer doença cardíaca isquémica ou fibrilhação/vibração auricular. A obesidade central foi definida como um perímetro da cintura >102 cm para os homens e >88 para as mulheres.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; DL_{CO} , capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono; FEV_1 , volume expirado forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada; AOS, apneia obstrutiva do sono; Pc/Pa, rácio perímetro da cintura e perímetro da anca.

menos exercício físico e uma função pulmonar espirométrica inferior, quando comparadas com indivíduos sem dispneia (quadro 1). O IMC atual, estratificado por IMC aos 20 anos é apresentado na Tabela S2 no suplemento online. Em geral, o IMC tinha aumentado com o tempo. Entre indivíduos com um IMC normal aos 20 anos, 48% ganhou excesso de peso e 19% tornou-se obeso. Entre os indivíduos obesos, as mulheres têm marcadamente mais dispneia do que os homens (27,4% vs. 12,5%; $p<0,001$).

O IMC atual foi associado à dispneia relacionada com a atividade, numa relação em U esperada (quadro 2). Forma igualmente estabelecidas associações entre a dispneia e outros indicadores de obesidade. A exatidão das associações com a dispneia (medidas utilizando AUC) foi semelhante para os diferentes indicadores de obesidade nos modelos, que classifica-

ram corretamente a presença de dispneia em 63,1%–69,4% dos indivíduos (intervalo AUC: 0,631–0,694) (quadro 2). O poder preditivo dos modelos aumentou quando ajustamos para as variáveis, sem diferenças substanciais entre os indicadores de obesidade. As associações entre a obesidade (para os indicadores diferentes) e a dispneia diminuiu apenas ligeiramente e manteve um grande significado estatístico quando controladas para as diferenças de FVC (tanto em termos de valor absoluto como de % da previsão) (quadro 2).

Ao ajustar para as potenciais variáveis (idade, sexo, hábitos tabágicos atuais, FEV₁/FVC *z-score*, asma, hipertensão, insuficiência cardíaca, ansiedade, depressão e nível de exercício físico), as associações entre os indicadores de obesidade e a dispneia permanecem em grande medida inalteradas (quadro 2). O mesmo se verificou ao acrescentar FVC (valor absoluto ou % da previsão) ao modelo, indicando que apenas uma parte menor das associações entre a obesidade e a dispneia são mediadas através de uma redução do FVC. Independentemente do IMC atual, um grande aumento do IMC desde os 20 anos esteve associado a uma prevalência da dispneia mais elevada (figura 1). O IMC e a alteração do IMC desde os 20 anos foram associados independentemente com a dispneia, quando analisados separadamente (quadro 2). Além disso os dois fatores ficaram independentemente associados à dispneia quando ajustados para as variáveis e um para o outro; para o IMC atual (OR 1,62, 95% IC: 0,95–2,76); BMI 25 a <30 (OR 1,14; 95% IC: 1,04–1,26) e BMI ≥30 (OR 1,67; 95% IC: 1,38–2,02) comparado com o IMC de referência de 20 a <25; e para as alterações no IMC desde os 20 anos, ajustado OR 1,10 (95% IC, 1,09 to 1,11). Não existem provas de uma modificação dos efeitos entre o IMC atual e as alterações do IMC desde os 20 anos ($p=0,51$ para a interação). Os indivíduos que diminuíram mais de uma unidade no IMC desde os 20 anos ($n=350$; 2,6%) mostraram uma tendência para o aumento da dispneia (OR 2,04; 95% IC, 1,51 to 2,76) comparados com pessoas que permanecem estáveis no seu peso (IMC a 1 unidade do valor aos 20 anos), mas a diminuição no IMC não foi associada à dispneia na análise multivariável, ajustada OR 1,14 (95% IC: 0,83–1,56). Os indivíduos que tinham aumentado em IMC desde os 20 anos apresentaram um perímetro da cintura mais elevado, mais obesidade central e foram mais inativos (Tabela S3 no suplemento *online*).

Comparadas com os homens, as mulheres tinham um aumento marcadamente maior na prevalência de dispneia com IMC superior ($p<0,0001$ para interação; figura 2). A diferença

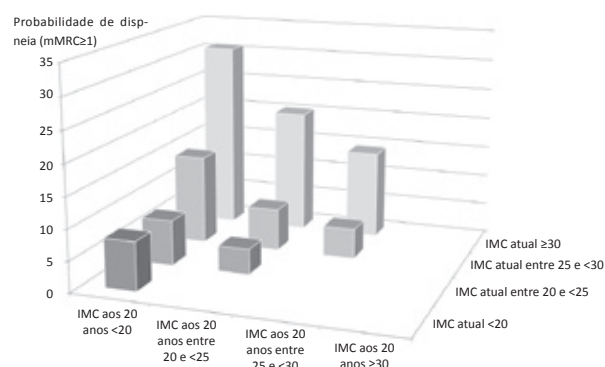


Figura 1 Prevalência de dispneia estratificada por IMC atual e IMC aos 20 anos. A dispneia é definida com o *score* mMRC de dispneia ≥1. Estão representados os grupos com pelo menos 100 pessoas. IMC, índice de massa corporal; mMRC, *Medical Research Council* modificado.

foi independente das variáveis e dos ajustamentos para a função pulmonar comprometida (FVC % da previsão). As associações entre IMC e dispneia são apresentadas para homens e mulheres separadamente na Tabela S4 no suplemento *online*. Observaram-se evidências do efeito de modificação entre o IMC e o FVC absoluto ($p<0,0001$ para interação), com um aumento mais abrupto na prevalência da dispneia nos casos de IMC atual mais elevado em pessoas com volumes pulmonares espirométricos mais reduzidos, comparados com pessoas com volumes pulmonares superiores (figura 3). Ao comparar indivíduos com o mesmo FVC absoluto, a probabilidade da dispneia entre os obesos tornou-se semelhante em homens e mulheres (figura 2). As conclusões foram semelhantes quando não ajustadas para o nível de exercício físico ou FEV₁/FVC nos modelos.

DISCUSSÃO

As principais conclusões foram que, numa população de meia idade, a prevalência da dispneia relacionada com a atividade foi mais elevada relativamente a uma série de indicadores de obesidade; IMC atual, alteração do IMC desde os 20 anos, bem como a presença de obesidade central baseada no perímetro da cintura. A exatidão das associações foi semelhante através de uma variedade de indicadores de obesidade. Independentemente do IMC atual, os indivíduos com um IMC aumentado desde os 20 anos tinham marcadamente mais dispneia. As associações entre obesidade e a dispneia permaneceram fortes depois de consideradas as variáveis potenciais, incluindo comorbilidades e volume pulmonar espirométrico (FVC). No entanto, constatou-

Quadro 2 Associação de fatores de obesidade com a dispneia

Indicador de obesidade (cada um analisado separadamente)	OR para dispneia (mMRC ≥ 1) com 95% IC		
	Bruto	Ajustado para as variáveis, mas não para FVC	Ajustado para as variáveis e FVC
IMC atual			
<20	1,72 (1,08 a 2,73)	1,24 (0,69 a 2,23)	1,18 (0,62 a 2,24)
20 a <25	1,00	1,00	1,00
25 a <30	1,53 (1,36 a 1,72)	1,54 (1,43 a 1,66)	1,47 (1,35 a 1,60)
≥30	4,37 (3,70 a 5,16)	3,54 (3,03 a 4,13)	3,07 (2,62 a 3,61)
AUC para o modelo (com todas as categorias)	0,647	0,805	0,816
Alteração de IMC desde os 20 anos			
Estimativa de aumento por unidade (kg / m ²) desde os 20 anos	1,18 (1,17 a 1,20)	1,14 (1,12 a 1,15)	1,12 (1,11 a 1,13)
AUC para o modelo	0,694	0,810	0,821
Alteração/ano do IMC desde os 20 anos			
Estimativa de aumento de 1 DP/ano, desde os 20 anos	1,83 (1,73 a 1,94)	1,64 (1,56 a 1,74)	1,56 (1,48 a 1,63)
AUC para o modelo	0,685	0,810	0,820
Perímetro da cintura (atual)			
Estimativa de aumento de 1 cm	1,04 (1,03 a 1,04)	1,04 (1,04 a 1,04)	1,04 (1,03 a 1,04)
AUC para o modelo	0,631	0,806	0,819
Obesidade central (atual)			
Estimativa comparada com e sem obesidade central	3,24 (2,65 a 3,95)	2,18 (1,75 a 2,72)	2,12 (1,71 a 2,62)
AUC para o modelo	0,642	0,799	0,813

Associações entre os fatores de obesidade e a dispneia. Cada fator de obesidade foi analisado separadamente. As covariáveis nos modelos ajustados foram idade, sexo, hábitos tabágicos atuais, FEV₁/FVC *z-score*, asma, hipertensão, insuficiência cardíaca, ansiedade, depressão e nível de exercício físico. Foram avaliados os modelos com ajustes adicionais para o FVC absoluto. AUC, área sob a curva; FEV₁, volume expirado forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada; mMRC, *score* modificado *Medical Research Council*.

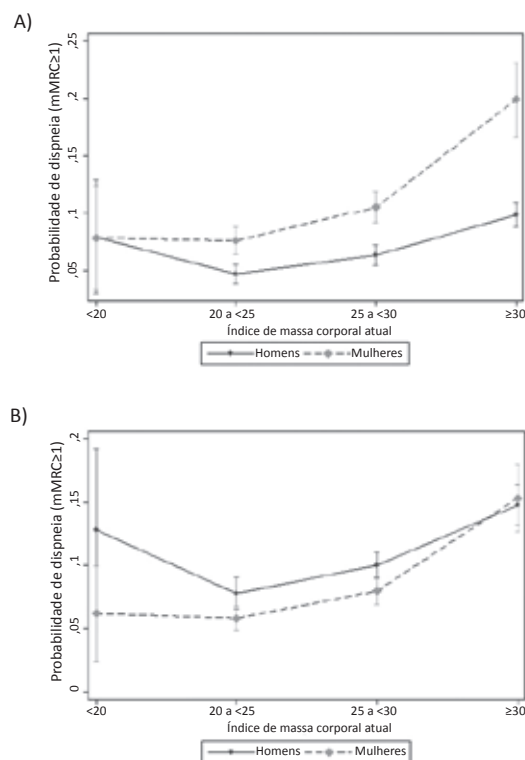


Figura 2 PIMC e probabilidade estimada de dispnéia (mMRC ≥ 1) em homens (n=6385) e mulheres (n=7052) de meia-idade. Os modelos estão ajustados para idade, hábitos tabágicos atuais, asma, hipertensão, insuficiência cardíaca, ansiedade, depressão, nível de exercício físico, limitação do fluxo de ar (FEV₁/FVC z-score); com (A) ajuste adicional para insuficiência de função pulmonar (FVC z-score). Neste modelo, a associação entre IMC mais elevado e dispnéia foi mais pronunciada nas mulheres (p<0,0001); (B) após ajuste para volume pulmonar espirométrico absoluto (FVC absoluta em vez de z-score), a forma da associação entre IMC e dispnéia foi diferente entre sexos (p=0,027) mas a probabilidade de dispnéia em homens e mulheres obesos foi similar. IMC, índice de massa corporal; FEV₁, volume expirado forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada; mMRC, Medical Research Council modificado.

-se a presença de uma interação entre o IMC e a FVC (capacidade vital forçada): a probabilidade de dispnéia aumentava mais nos casos das pessoas com IMC superior e FVC absoluto mais reduzido. A prevalência mais elevada da dispnéia em mulheres obesas (quando comparadas com homens obesos) estava relacionada com o seu FVC absoluto mais reduzido. Este é, tanto quanto é do conhecimento dos autores, o primeiro estudo de base populacional em grande escala a avaliar a associação entre obesidade e dispnéia empregando dados fisiológicos que incluíram a função pulmonar. Um novo achado é que, independentemente do IMC atual, os indivíduos cujo IMC subiu desde os 20 anos reportaram uma maior dispnéia que não esteve relacionada com as variáveis. Foram reportadas conclusões semelhantes no caso do ganho de peso e do aumento dos distúrbios do sono.¹² Ainda que a presente análise tenha sido ajustada aos dados disponíveis em relação ao nível de exercício, a associação com o ganho de IMC, independentemente do IMC atual, pode refletir o aumento da dispnéia relacionado com alterações do estilo de vida, incluindo uma diminuição da atividade física com descondicionamento. A obesidade central, definida tanto usando o intervalo do OMS como o perímetro da cintura como variável contínua, tinha uma exatidão preditiva semelhante para a dispnéia, e a associação foi de magnitude e exatidão semelhantes, como categoria de IMC. Infelizmente, os dados relativos ao perímetro da cintura aos 20 anos não estiveram disponíveis, pelo que as alterações na obesidade central com o passar do tempo não puderam ser analisadas. Outra limitação reside no facto de a utilização do IMC para definir a obesidade não explicar a distribuição de massa magra e massa gorda. Homens e

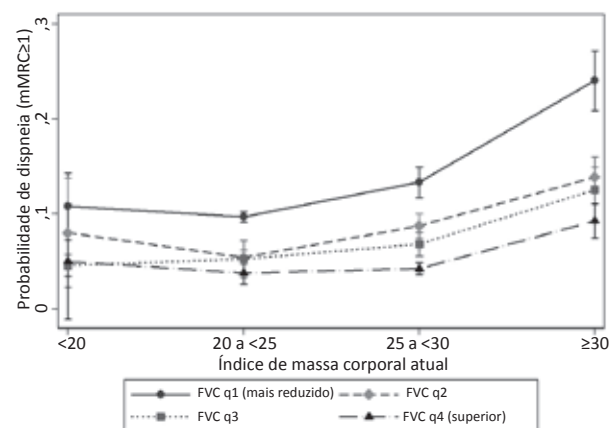


Figura 3 A probabilidade prevista de dispnéia (mMRC ≥ 1) por IMC atual e quartis de FVC absoluto. Os quartis inferiores correspondem ao valor FVC absoluto mais reduzido. O modelo foi ajustado quanto à idade, sexo, hábitos tabágicos atuais, nível de limitação do fluxo de ar (FEV₁/FVC z-score), asma, hipertensão, insuficiência cardíaca, ansiedade, depressão e nível de exercício físico. Na obesidade, o aumento da dispnéia foi superior em pessoas com valores FVC absolutos mais reduzidos (p por interação <0,0001). IMC, índice de massa corporal; FEV₁, volume expirado forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada; mMRC Medical Research Council modificado.

mulheres com um aumento rápido de IMC no final da infância (em contraste com o início da infância) terão um índice de massa gorda mais elevado em idosos.³¹ Um ganho em massa gorda pode afetar a dispnéia de um modo diferente do ganho em massa magra. Daí que a associação entre as alterações anteriores em IMC e a dispnéia podem estar relacionados com um aumento na massa gorda em relação à massa magra, uma hipótese que aguarda validação de investigação futura.

A prevalência mais elevada da dispnéia em indivíduos com excesso de peso e obesos não parece ser explicada por uma prevalência mais elevada das comorbilidades na sua população. Uma nova descoberta é a de que apenas uma pequena parte da associação entre IMC e dispnéia parece ser mediada através de uma diminuição do FVC. As descobertas estão alinhadas com as anteriores sugestões de que a obesidade aumenta a dispnéia, em grande medida através da carga de trabalho extra (diretamente relacionada com o peso extra), e o aumento da exigência respiratória durante as atividades da vida quotidiana.^{32–35} Além disso, estudos laboratoriais sugerem que a obesidade está associada a um aumento do impulso ventilatório e da dispnéia de esforço relacionada com o aumento da carga de trabalho e com o crescente custo em energia da respiração devido ao peso.^{15 32–37} O presente estudo alarga estas conclusões à dispnéia sentida durante a vida quotidiana na população de meia-idade em geral.

Curiosamente, o IMC mais elevado esteve associado ao aumento exponencial da prevalência da dispnéia, com um crescimento vincado entre as pessoas com volumes pulmonares espirométricos mais pequenos. Em linha com este facto, assistiu-se a um crescimento maior na dispnéia com o aumento do IMC em mulheres, que esteve, pelo menos em parte, relacionado com o seu FVC absoluto mais reduzido. Tal indica que os indivíduos com volumes pulmonares mais pequenos são mais vulneráveis no desenvolvimento de dispnéia em relação a fatores que aumentem o rácio exigência/capacidade do sistema respiratório, como a obesidade. Quando se tem em conta o FVC absoluto, a alteração na dispnéia em relação ao IMC torna-se mais semelhante entre homens e mulheres. Os pontos fortes do presente estudo incluem a grande amostra de base populacional com dados sobre as variáveis relevantes e as medições fisiológicas padronizadas, incluindo IMC, perímetro da cintura e espirometria. As conclusões dizem respeito a indivíduos na população geral com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos. Graças à conceção transversal, as estimativas devem ser

interpretadas como associações e não pode ser inferida uma relação de causalidade. O IMC aos 20 anos foi calculado usando o peso recordado pelos indivíduos e a altura atual (dado que não estava disponível a altura aos 20 anos e que, como tal, podia ser afetada pelo viés de memória) e não teve em consideração as alterações na altura entre os 20 anos e o momento da avaliação (idade: 50–64 anos). No entanto, há relatos de pessoas que foram capazes de recordar com exatidão o seu peso corporal passados 28 anos.³⁸ Os dados relativos ao peso para idades específicas depois dos 20 anos não estão disponíveis e o impacto das flutuações de peso deve ser avaliado em estudos posteriores. A presença de comorbilidades foi, acima de tudo, baseada nos autorrelatos e são necessários estudos de larga escala das medições fisiológicas, incluindo da função cardíaca. Não estiveram disponíveis medições dos volumes pulmonares estáticos (incluindo da capacidade residual funcional) ou durante testes de exercício padronizados e estas são relativamente impraticáveis em estudos com grandes populações. As conclusões em relação ao IMC e à dispneia são consistentes com uma análise anterior, onde foram utilizados volumes pulmonares estáticos.⁶

Para o clínico, as presentes conclusões destacam a importância de avaliar a dispneia na obesidade. A obesidade é uma condição evitável e tratável e a dispneia relacionada com a obesidade pode ser aliviada através do exercício³⁹ e da redução de peso,³⁴ incluindo cirurgia bariátrica^{40,41} em pacientes selecionados com obesidade grave. Indivíduos com volumes pulmonares inferiores constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de dispneia em relação à obesidade ou outros fatores que aumentam a procura ou diminuem o rácio de capacidade do sistema respiratório.

Afilições dos autores

¹Department of Clinical Sciences Lund, Respiratory Medicine and Allergy, Lund University, Faculty of Medicine, Lund, Sweden

²Department of Public Health and Clinical Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

³The Wallenberg Laboratory, Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁴Department of Radiology, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁵Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁶Department of Clinical Science, Lund University, Malmö, Sweden

⁷Department of Clinical Physiology, and Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

⁸Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

⁹Department of Clinical Sciences in Malmö, Lund University, Lund, Sweden

¹⁰Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden

¹¹Department of Clinical Sciences, Danderyd University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

¹²Department of Public Health and Clinical Medicine, Unit of Medicine, Umeå University, Umeå, Sweden

¹³Section of Occupational and environmental medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

¹⁴Department of Medical and Health Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

¹⁵Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

¹⁶Department of Medicine, Respiratory Medicine Unit, Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

¹⁷Respiratory Medicine Unit, Department of Medicine Solna and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

¹⁸Respiratory Medicine Unit, Department of Medicine Solna and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

¹⁹Department of Respiratory Medicine and Allergy, Skåne University Hospital, Lund Univ, Malmö, Sweden

²⁰Department of Occupational and Environmental, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

²¹Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Contribuições Membros do Comitê Diretivo Nacional do SCAPIS e, portanto, responsáveis pelo financiamento e pelo planeamento e execução do estudo do SCAPIS: AB, GB, JB, GE, JEE, TJ, AR, MS, JS, SS, KT, CJO e EL. Responsável pela concepção e desenho das análises incluídas no manuscrito específico e no primeiro rascunho: ME, AB e EL. Recolha de dados: JB, JEE, KG, TH, LTN, HLP, MS, ES e HT. Análise estatística: ME; Todos os autores estiveram envolvidos no planeamento, interpretação dos dados e revisão dos rascunhos do manuscrito quanto ao importante conteúdo intelectual e aprovação da versão a ser publicada.

Financiamento O principal organismo de financiamento do estudo sueco de bioimagem CardioPulmonary (SCAPIS) é a Fundação Sueca de Coração e Pulmão. O estudo também é financiado pela Fundação Knut e Alice Wallenberg, pelo Conselho de Pesquisa Sueco e pela VINNOVA (agência de inovação da Suécia), pela Universidade de Gotemburgo e pelo Hospital Universitário Sahlgrenska, pelo Karolinska Institutet e pelo Karolinska University, pelo Linköping University e pelo Hospital Universitário, pela

Universidade de Linköping e pelo Skåne. Hospital Universitário, Universidade de Umeå e Hospital Universitário, Universidade de Uppsala e Hospital Universitário. Apoio à pesquisa individual: RA da AFA Insurance [160334]; do estado sueco sob o acordo entre o governo sueco e os conselhos do condado, o acordo ALF [ALG GBG-74300 para KT, GB, JBACO, AR], [ALF-VLL-548791 para SS] e [ALFLO-700841 para JEE]. O ME foi apoiado por doações irrestritas da Sociedade Sueca de Medicina, da Swedish Heart Lung Foundation e da Sociedade Sueca de Pesquisa Médica.

Conflitos de interesses SS relata ser membro do conselho consultivo e receber honorários de palestrante da Actelion, Bayer, MSD, fora do trabalho enviado. O Dr. Olin relata ter uma patente WO2009045163 (Recolha e medição de partículas expiradas) é presidente e membro do conselho da PEXA AB, fora do trabalho enviado. JS reporta o trabalho do conselho consultivo para a Itrm, fora do trabalho enviado.

Consentimento do doente Não foi requerido.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Conselho Regional de Revisão Ética da Universidade de Umeå (Nr: 2010- 228-31 M).

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

Declaração de disponibilidade de dados Os dados estão disponíveis mediante solicitação razoável.

REFERÊNCIAS

- Ekström M, Schiöler L, Grönseth R, et al. Absolute values of lung function explain the sex difference in breathlessness in the general population. *Eur Respir J* 2017;49.
- Figarska SM, Boezen HM, Vonk JM. Dyspnea severity, changes in dyspnea status and mortality in the general population: the Vlagtwedde/Vlaardingen study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:867–76.
- Grönseth R, Vollmer WM, Hardie JA, et al. Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2014;43:1610–20.
- Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-Related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATIN O study. *Eur Respir J* 2010;36:1034–41.
- Ekström M, Bornefalk-Hermansson A, Wysham N, et al. Spirometric volumes and breathlessness across levels of airflow limitation: the COPDGen study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:678–81.
- Ekström M, Sundh J, Schiöler L, et al. Absolute lung size and the sex difference in breathlessness in the general population. *PLoS One* 2018;13:e0190876.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The Lancet* 2014;384:766–81.
- World Health Organization. Obesity and overweight, 2018. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Lean ME. Obesity: burdens of illness and strategies for prevention or management. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* 2000;36:773–84.
- Sjöström L, Larsson B, Backman L, et al. Swedish obese subjects (SOS). recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:465–79.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–13.
- Palm A, Janson C, Lindberg E. The impact of obesity and weight gain on development of sleep problems in a population-based sample. *Sleep Med* 2015;16:593–7.
- urrow DC, Dal Grande E, Ferreira D, et al. Chronic breathlessness associated with poorer physical and mental health-related quality of life (SF-12) across all adult age groups. *Thorax* 2017;72:1151–3.
- Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-Mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776–86.
- Ora J, Laveneziana P, Ofir D, et al. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:964–71.
- Zutler M, Singer JP, Omachi TA, et al. Relationship of obesity with respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD. *Prim Care Respir J* 2012;21:194–201.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581–6.
- Currow DC, Plummer JL, Crockett A, et al. A community population survey of prevalence and severity of dyspnea in adults. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:533–45.
- urrow DC, Dal Grande E, Sidhu C, et al. The independent association of overweight and obesity with breathlessness in adults: a cross-sectional, population-based study. *Eur Respir J* 2017;50.
- Launois C, Barbe C, Bertin E, et al. The modified medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med* 2012;12:61.
- Bergström G, Berglund G, Blomberg A, et al. The Swedish cardiopulmonary BioImage study: objectives and design. *J Intern Med* 2015;278:645–59.
- Rosengren A, Tibblin G, Wilhelmsen L. Self-Perceived psychological stress and incidence of coronary artery disease in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1991;68:1171–5.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953–62.
- Public Health Agency of Sweden. Hälsa på lika villkor, 2012. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/> [Accessed 4 Dec 2018].
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. Geneva: World Health Organization, 2011.
- Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-Ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J* 2012;40:190–7.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–52.
- Ylihärsilä H, Kajantie E, Osmond C, et al. Body mass index during childhood and adult body composition in men and women aged 56–70 Y. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1769–75.
- Bernhardt V, Wood HE, Moran RB, et al. Dyspnea on exertion in obese men. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:241–8.
- Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:116–23.
- Bernhardt V, Babb TG. Weight loss reduces dyspnea on exertion in obese women. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;204:86–92.
- Bernhardt V, Babb TG. Exertional dyspnoea in obesity. *European Respiratory Review* 2016;25:487–95.
- Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167:87–100.
- Steier J, Lunt A, Hart N, et al. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax* 2014;69:752–9.
- Stevens J, Keil JE, Waid LR, et al. Accuracy of current, 4-year, and 28-year self-reported body weight in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1990;132:1156–63.
- Chlif M, Chaouchi A, Ahmadi S. Effect of aerobic exercise training on ventilatory efficiency and respiratory drive in obese subjects. *Respir Care* 2017;62:936–46.
- Ala Isumali A, Al-Hawag A, Baird S, et al. The impact of bariatric surgery on pulmonary function: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:225–36.
- Boissière L, Perotin-Collard J-M, Bertin E, et al. Improvement of dyspnea after bariatric surgery is associated with increased expiratory reserve volume: a prospective followup study of 45 patients. *PLoS One* 2017;12:e0185058.

Genótipos β_2 -Adrenérgicos e o risco de agudizações graves da DPOC: um estudo de coorte prospetivo

Truls Sylvan Ingebrigtsen,^{1,2,3} Jørgen Vestbo,^{4,5} Line Rode,^{2,6} Jacob Louis Marott,^{2,3} Peter Lange,^{1,2,3,7} Børge G Nordestgaard^{2,3,6}

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212340>)

Para saber as afiliações numeradas, consulte o final do artigo.

Correspondência para

Børge G Nordestgaard,
Department of Clinical
Biochemistry, Copenhagen
University Hospital, Herlev DK-
2730, Denmark;
Boerge.Nordestgaard@regionh.
dk

Recebido a 12 de julho de 2018
Revisto a 28 de junho de 2019
Aceite a 8 de julho de 2019
Publicado inicialmente *online* a 3
de setembro de 2019

RESUMO

Contexto A suscetibilidade individual às agudizações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é provavelmente influenciada por factores genéticos; no entanto, grande parte desta variação é inexplicável. A nossa hipótese é a de que genótipos do recetor β_2 -adrenérgicos, Gly16Arg (rs1042713, c.46G>A) e Gln27Glu (rs1042714, c.79C>G) influenciam o risco de agudizações graves na COPD.

Métodos Entre os 96 762 indivíduos do Copenhagen General Population Study, identificámos 5262 com DPOC (volume expiratório forçado em um segundo a dividir pela capacidade vital FEV₁/FVC, inferior a 0,7, FEV₁ inferior a 80% do valor previsto, idade superior a 40 anos e sem asma) que realizaram determinação do genótipo. As agudizações graves foram definidas como admissões agudas devido ao DPOC durante os 5 anos do *follow up* (média 3,4 anos). 923 indivíduos com diagnósticos DPOC semelhantes ao do Copenhagen City Heart Study foram utilizados para as análises de replicação.

Resultados Registámos 461 agudizações graves em 5262 sujeitos. Os HR para as agudizações graves foram 1,62 (95% IC 1,30 a 2,03, p=0,00002) para 16Gly/Arg heterozigotos e 1,41 (1,04 a 1,91, p=0,03) para 16Arg homozigotos, comparados com 16Gly homozigotos. HR eram 1,35 (1,03 a 1,76, p=0,03) para 27Gln/Glu heterozigotos e 1,49 (1,12 a 1,98, p=0,006) para 27Gln homozigotos, comparados com 27Glu homozigotos. Foram observadas tendências semelhantes no CCHS. Só entre os 27Gln homozigotos, os HR eram de 5,20 (1,81 a 14,9, p=0,002) para 16Gly/Arg heterozigotos e 4,03 (1,40 a 11,6, p=0,01) para 16 Arg homozigotos, comparados com os 16 gly homozigóticos.

Conclusão Os genótipos do recetor β_2 -adrenérgicos comuns influenciam o risco de agudização grave na DPOC, provavelmente pela influência genética do alelo 16 Arg em rs1042713.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é um problema de saúde considerável, surgindo como a quarta principal causa de morte. A DPOC acarreta frequentemente agudizações agudas que são importantes para a prognose e a gestão.¹

Um estudo gêmeo indicou que aproximadamente 60% da suscetibilidade individual ao risco de agudizações graves da DPOC que exijam hospitalização pode ser influenciada por factores genéticos.² A deficiência de α_1 antitripsina provocada pela variação do alelo Pi Z (366 Glu/Lys) em *SERPINA1* o gene no cromossoma 14 é reconhecido como o mais importante factor de risco para DPOC, e o Z-alelo está igualmente

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A suscetibilidade genética ao risco de agudizações graves nos casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram anteriormente observadas. A nossa hipótese é a de que os genótipos de recetor β_2 -adrenérgicos Gly16Arg (rs1042713, c.46G>A) e Gln27Glu (rs1042714, c.79C>G) influenciem o risco de agudizações graves no DPOC.

Que conclusão foi alcançada?

► Os genótipos de recetor β_2 -adrenérgicos influenciam o risco de agudizações graves da DPOC, possível e principalmente devido à influência do alelo 16Arg em rs1042713.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo demonstra uma forte influência dos genótipos de recetor β_2 -adrenérgicos 16Gly/Arg e 27Gln/Glu quanto ao risco prospetivo de agudizações graves da DPOC, e dado que estes genótipos são comuns, podiam ser usados como biomarcadores futuros das agudizações em DPOC, sendo incluídos em listas de alelos.

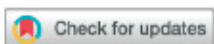
associado ao risco de agudizações da DPOC.³ No entanto, esta mutação é rara¹ e grande parte da variação genética observada na suscetibilidade às agudizações do DPOC permanece por explicar.^{2,3}

Nas análises *post-hoc* recentes de um ensaio controlado aleatório constatou-se que nos pacientes DPOC tratados com β_2 agonistas de longa duração⁴ o polimorfismo de Gly16Arg (rs1042713, c.46G>A) foi associado a um efeito de tratamento diferencial sobre o risco de agudizações.⁵ Antes deste estudo, vários estudos tinham examinado as propriedades farmacogenéticas dos polimorfismos do recetor β_2 -adrenérgicos.⁶

Num estudo de 190 indivíduos com DPOC, os autores não encontraram qualquer associação entre os polimorfismos 16Gly/Arg ou 27Gln/Glu *per se* e o risco de agudizações.⁷ Uma falta de associação com as agudizações foi observada nos ramos placebo dos dois ensaios controlados aleatórios quando estratificados por genótipo 16Gly/Arg.⁸ Pelo contrário, um estudo retrospectivo de 92 indivíduos com DPOC observou que os



© 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: Ingebrigtsen TS, Vestbo J, Rode L, et al. Thorax 2019;74:934–940.

homozigotos 16Arg/Arg associados a uma maior utilização de corticosteroides orais e antibióticos na DPOC.⁹ Esta associação com as agudizações foi apoiada num caso de estudo controlado retrospectivo, de 61 indivíduos com DPOC que se deparavam com um risco crescente de novas agudizações entre indivíduos homozigóticos por 16Arg.¹⁰

Ainda assim, existe uma escassez de provas convincentes acerca das possíveis influências de genótipos do recetor β_2 -adrenérgicos *per se* quanto ao risco de agudizações.

A nossa hipótese é a de que genótipos do recetor β_2 -adrenérgicos Gly16Arg e Gln27Glu influencia o risco de agudizações graves na DPOC.

MÉTODOS

Populações do estudo

Copenhagen General Population Study

Foram usados os dados acerca dos 96 762 indivíduos do Copenhagen General Population Study prospetivo (CGPS; examinado 2003–2013) com medição da função pulmonar. Definimos DPOC em concordância com outros estudos como o rácio entre o volume expiratório forçado em um segundo dividido pela capacidade vital forçada, FEV₁/FVC, inferior a 0,7, e FEV₁ <80% do valor previsto (% prevista)¹¹ usando equações de referência local; ou seja, fazendo corresponder à iniciativa global das doenças pulmonares obstrutivas motas de dois a quatro.¹ Só foi realizada a espirometria de pré-broncodilatador. Excluímos indivíduos com asma autorreportada,¹² e os indivíduos com menos de 40 anos. Assim identificámos uma coorte prospetiva de 5262 indivíduos com DPOC. Destes, 5219 (99,2%) realizaram uma determinação do genótipo de rs1042713 (Gly16Arg, c.46G>A) e 5160 (98,1%) realizou uma determinação do genótipo de sucesso.

Copenhagen City Heart Study

Nas análises de replicação usámos o Copenhagen City Heart Study (CCHS), mais um estudo coorte prospetivo. Todos os indivíduos com dados acerca da função pulmonar e da determinação do genótipo realizada no terceiro exame (examinados 1991–1994), e foram incluídos indivíduos com função pulmonar e genótipo no quarto exame¹³ (examinados 2001–2003) que não tinham participado no terceiro exame. Identificámos um total de 923 indivíduos com DCOP definido como acima descrito. Destes, 880 (95,3%) tinham com sucesso determinado o genótipo de Gly16Arg e 879 (95,2%) tinham com sucesso determinado um genótipo de Gln27Glu.

Genótipos de recetores β_2 -Adrenérgicos

Os polimorfismos de Gly16Arg (rs1042713) e Gln27Glu (rs1042714) estavam presentes no equilíbrio de Hardy Weinberg sob a forma de CGPS total ($p=0,57$ e $p=0,40$, respetivamente), bem como no caso de indivíduos com DPOC ($p=0,54$ e $p=0,54$). Para a determinação do genótipo no CGPS foi usado um teste baseado em TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, Califórnia, EUA, os pormenores estão disponíveis junto dos autores). Do mesmo modo, observámos um equilíbrio de Hardy-Weinberg no CCHS total ($p=0,13$ e $p=0,10$) e nos indivíduos com DPOC ($p=0,94$ e $p=0,17$). Foi usado um Nanogen NMW 1000 Nanochip Molecular Biology Workstation (Nanogen, San Diego, Califórnia, EUA) para determinar o genótipo dos dois polimorfismos desta coorte.

Agudizações graves

Foram registadas agudizações graves no CGPS e no CCHS, como admissões agudas com um diagnóstico de alta de DPOC, no Registo de Pacientes Dinamarqueses nacional¹⁴ (International Classification of Diseases ICD-8 490–492, e ICD-10 J41–44; ICD-9 nunca foi utilizado na Dinamarca). Usámos um máximo de 5 anos de seguimento (média: 3,4 anos) no

CGPS. No CCHS mais pequeno, foi possível um período de seguimento mais longo, graças às datas de exames anteriores, e ao crescente poder estatístico usámos um máximo de 20 anos no seguimento (média: 9,2 anos).

Aprovação do estudo

O estudo foi aprovado pelo Herlev and Gentofte Hospital e por um comité de ética regional (H-KF01-144/01) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia. Foi obtido um consentimento informado escrito junto de todos os indivíduos.

Papel das fontes de financiamento

As fontes de financiamento não tiveram qualquer papel na concepção e condução do estudo, na recolha, gestão, análise e interpretação dos dados nem na preparação, revisão ou aprovação do manuscrito.

Análises estatísticas

Todas as análises foram realizadas usando o pacote de *software* R.15 As características de base foram analisadas por χ^2 ou análise de variância unidirecional (ANOVA) conforme adequação. A influência dos polimorfismos Gly16Arg e Gln27Glu sobre riscos futuros de agudizações graves no CGPS e no CCHS foi estudada por curvas de incidência cumulativa e análise por regressão de riscos concorrentes não variáveis do tempo até à primeira agudização. Usámos a mortalidade DPOC registada Registo Dinamarquês de Causas de Morte¹⁶ como risco concorrente. Foram censurados morte (CGPS: No.=362; CCHS: No.=480), emigração (CGPS: No.=2; CCHS: No.=1), ou final do seguimento (abril 2013, ambas as coortes). Foi aplicada a regressão de riscos concorrentes usando a função «*comp.risk*» do pacote «*timereg*» em R usando um modelo proporcional (modelo=«*prop*») com os pesos de censura calculados por um modelo Cox (cens. modelo=«*cox*»).¹⁷ Além disso, foram aplicados testes Kolmogorov-Smirnov e Cramer von Mises e exames visuais de processos de teste observados e simulados sob o nulo para avaliar a existência de possíveis efeitos sujeitos a variação temporal.

Análise de sensibilidade

Embora se espere que os genótipos sejam em grande medida inconfundíveis,¹⁸ realizámos uma primeira análise de sensibilidade ajustando para a função pulmonar como FEV₁ % previsto. Além disso, um estudo recente indicou a existência de um efeito do tratamento genótipo diferencial de Gly16Arg entre os pacientes DPOC usando β_2 -agonistas de longa duração. Como tal, dado que a partir de 1995 em dia, os dados relativos à utilização das drogas se tornaram disponíveis junto do Registo de Prescrições Dinamarquês,¹⁹ na nossa segunda análise de sensibilidade testámos as possíveis interações entre genótipos e a utilização de β_2 -agonistas de longa duração no ano anterior ao exame de base. Na nossa terceira análise de sensibilidade, excluímos todos os indivíduos que utilizaram quaisquer medicamentos inalados (β_2 -agonistas de curta duração; β_2 -agonistas de longa duração com ou sem corticosteroides inaláveis ou anticolinérgicos de longa duração) no ano anterior ao exame de base, para minimizar qualquer confusão possível devido à utilização de medicamentos. Por fim, ajustámos os nossos modelos para as características de base das associações significativas com os polimorfismos de nucleótido único estudadas.

Análise do subgrupo

Os polimorfismos Gly16Arg e Gln27Glu estão localizados próximos um do outro no gene ADRB2 do cromossoma 5. Estudos anteriores revelaram que estes dois polimorfismos têm um desequilíbrio de ligação^{20 21}; ou seja, os seus genótipos mútuos são herdados de um modo não-aleatório. Tal implica que na análise de um polimorfismo de nucleótido único, a influência

Quadro 1 Características dos indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Característica	Valores P para a influência genética		
	DPOC	Gly16Arg	Gln27Glu
Copenhagen General Population Study N=5262			
FEV ₁ — litros	1,82 ± 0,60	0,54	0,60
FEV ₁ — % do valor previstos	65,3 ± 12,0	0,29	0,86
FEV ₁ /FVC	0,61 ± 0,08	0,46	0,61
Sexo masculino — no. (%)	2562 (48,7)	0,04	0,41
Idade — anos	66,7 ± 10,9	0,67	0,36
Dispneia* — no. (%)	977 (18,6)	0,71	0,25
Fumador — no. (%)	2079 (40,6)		
Ex-fumador — no. (%)	2289 (44,7)	0,99 †	0,45 †
Não fumador — no. (%)	755 (14,7)		
Infecções respiratórias anteriores frequentes ‡ — no. (%)	2029 (39,3)	0,76	0,69
Quaisquer inaladores§ — no. (%)	821 (15,6)	0,51	0,83
β ₂ -agonistas de longa duração — no. (%)	518 (9,8)	0,13	0,57
Anticolinérgicos de longa duração — no. (%)	311 (5,9)	0,39	0,44
Copenhagen City Heart Study N=923			
FEV ₁ — litros	1,64 ± 0,60	0,31	0,05
FEV ₁ — % do valor previstos	61,0 ± 14,2	0,55	0,13
FEV ₁ /FVC	0,61 ± 0,08	0,08	0,14
Sexo masculino — no. (%)	493 (53,4)	0,74	0,57
Idade — anos	67,1 ± 9,2	0,81	0,43
Dispneia* — no. (%)	269 (29,4)	0,85	0,31
Fumador — no. (%)	619 (67,8)		
Ex-fumador — no. (%)	223 (24,4)	0,64 †	0,50 †
Não fumador — no. (%)	71 (7,8)		
Infecções respiratórias anteriores frequentes ‡ — no. (%)	297 (32,8)	0,90	0,66

Valores mais/menos são média ± DP.

A parte superior apresenta o Copenhagen General Population Study e a inferior apresenta o Copenhagen City Heart Study. O lado direito mostra os valores p para uma possível influência genética de Gly16Arg (rs1042713) ou Gln27Glu (rs1042714) sobre as características.

*Um valor da Escala Modificada do Medical Research Council igual ou maior do que dois.

†Compara os fumadores atuais, os fumadores que pararam de fumar e os que nunca fumaram.

‡Pelo menos cinco infecções respiratórias durante os 10 anos anteriores que exigiram consulta médica e/ou ausência do trabalho.

§β₂-agonistas de curta duração, β₂-agonistas de longa duração com ou sem corticosteroides inalados ou anticolinérgicos de longa duração.FEV₁, volume expiratório forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada.

observada do alelo 16Arg em rs1042713 pode ser afetada por um grupo de referência homozigótico 16Gly com presença de uma convicção não-aleatória 27Gln e 27Glu em rs1042714. Do mesmo modo, a influência do alelo 27Gln em rs1042714 observada pode ser afetada por um grupo de referência homozigótico 27Glu com uma distribuição não-aleatória de 16Arg e 16Gly em rs1042713.²² Consequentemente, estudamos a influência do alelo 16Arg apenas entre os homozigotos 27Gln (ou seja, sem presença de 27Glu), e a influência do alelo 27Gln apenas entre os homozigotos 16Gly (ou seja, sem presença de 16Arg). Usamos um modelo de regressão de riscos concorrentes ajustado para FEV₁ % previsto, como acima descrito.

RESULTADOS

Características

O quadro 1 mostra as características de base de ambas as coortes, os 5262 indivíduos com DPOC no CGPS e os 923 indivíduos com DPOC no CCHS; este último incluindo ligeiramente mais homens e mais fumadores atuais. As tabelas suplementares online S1-S4 mostram características detalhadas de todos os indivíduos no CGPS e no CCHS por genótipos, bem como características detalhadas dos indivíduos com DPOC por genótipo nas duas coortes.

Os genótipos pareciam em grande medida inconfundíveis nas duas coortes DPOC. No entanto, na coorte CGPS total, a presença do alelo 16 Arg estava estatisticamente associada a uma influência clínica muito pequena no FEV₁ % previsto (−0,3% para os heterozigotos 16Gly/Arg e −0,6% para o homozigoto 16Arg, tabela suplementar online S1). Além disso, entre indivi-

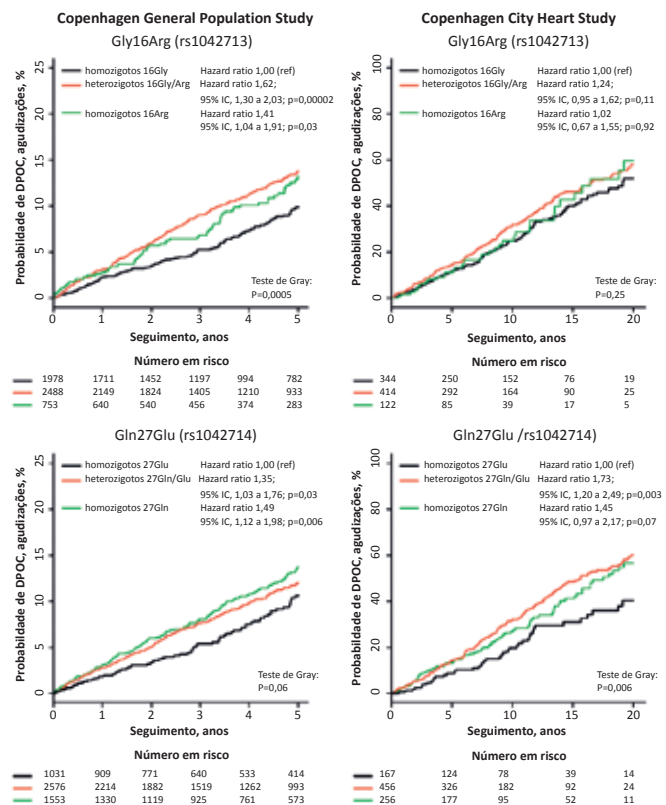


Figura 1 Influência do recetor β₂-adrenérgico Gly16Arg (rs1042713) ou Gln27Glu (rs1042714) sobre o risco de agudizações graves em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) por curvas de incidência cumulativa de uma análise de regressão de riscos concorrentes não-ajustados baseada em 5262 indivíduos com DPOC no Copenhagen General Population Study (painéis da esquerda) e 923 indivíduos com DPOC no Copenhagen City Heart Study (painéis da direita). Os painéis superiores incluem Gly16Arg (16Gly como grupo de referência) e os painéis inferiores representam Gln27Glu (27Glu como grupo de referência). Os números em risco estão nos painéis inferiores.

duos com DPOC no CGPS a influência do alelo 16Arg sobre o género alcançou um significado estatístico, (48,5% dos homens para homozigoto 16Gly, 47,7% dos homens para os heterozigotos 16Gly/Arg e 52,9% dos homens para o homozigoto 16Arg, quadro 1 e tabela suplementar online S2).

Durante o seguimento com indivíduos com DPOC no CGPS registámos 461 sujeitos com agudizações graves. Durante o seguimento no CCHS registámos 310 sujeitos com agudizações graves.

Genótipos com recetor β₂-adrenérgico e risco de agudizações graves

No CGPS, os HR para as agudizações graves foram 1,62 (95% IC 1,30 a 2,03, p=0,00002) para 2488 heterozigotos 16Gly/Arg e 1,41 (1,04 a 1,91, p=0,03) para 753 homozigotos 16Arg, comparados com 1978 homozigotos 16Gly (figura 1, parte superior esquerda). Os HR correspondentes no CCHS com menor poder estatístico foram 1,24 (0,95 a 1,62, p=0,11) e 1,02 (0,67 a 1,55, p=0,92) (figura 1, parte superior direita). No CGPS, os HR para as agudizações graves foram 1,35 (1,03 a 1,76, p=0,03) para 2576 heterozigotos 27Gln/Glu e 1,49 (1,12 a 1,98, p=0,006) para 1553 homozigoto 27Gln, comparado com 1031 homozigotos 27Glu (figura 1, parte inferior esquerda). Os HR correspondentes no CCHS foram 1,73 (1,20 a 2,49, p=0,003) e 1,45 (0,97 a 2,17, p=0,07) (figura 1, parte inferior direita).

Não foram observadas associações significativas entre 16Gly/Arg ou 27Gln/Glu e a morte por DPOC, mas os IC eram amplos (tabela suplementar online S5). Não houve indicações de efeitos de variação temporal (p>0,10 para os dois genótipos e para todas as covariáveis nos testes Kolmogorov-Smirnov e Cramer von Mises).

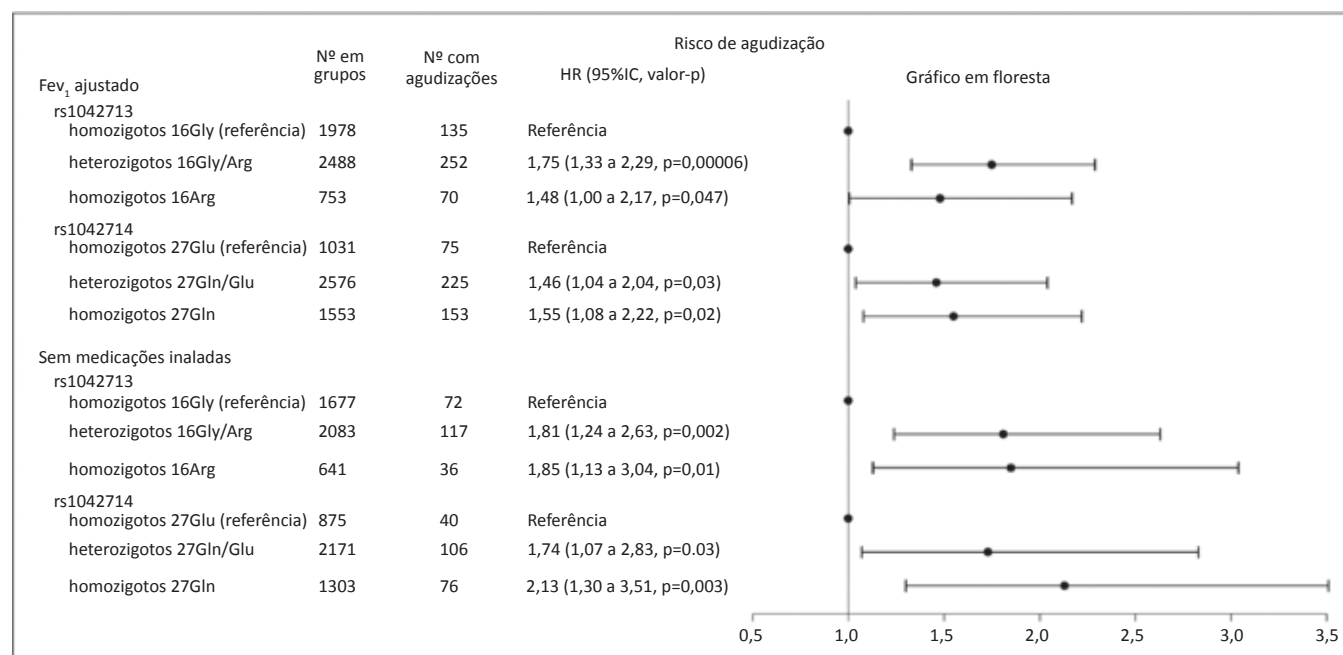


Figura 2 Influência de Gly16Arg (rs1042713) ou Gln27Glu (rs1042714) sobre o risco de agudizações graves no Copenhagen General Population Study. A parte superior mostra um modelo de regressão de riscos concorrentes ajustado ao volume expiratório forçado num segundo em percentagem do valor previsto. A parte inferior mostra um modelo de regressão de riscos concorrentes não-ajustado, mas exclui os utilizadores de medicamentos inalados no ano que antecedeu o exame inicial. Da esquerda para a direita: número de indivíduos com genótipo correspondente («Nº em grupos»), número de indivíduos com agudizações graves durante o acompanhamento («Nº com agudizações»), HR com IC 95% e valor-p («HR (IC 95%, valor-p)»), e o gráfico em floresta correspondente («gráfico em floresta»).

Análise de sensibilidade

Todas as estimativas eram robustas e significativas depois de ajustadas à FEV₁ prevista, como revela a parte superior da figura 2. Não foram observadas interações significativas com a utilização inicial de β_2 -agonistas de longa duração ($p > 0,40$ para polimorfismos nucleotídicos para os dois polimorfismos de nucleótido único). Além disso a exclusão de todos os utilizadores de medicamentos inalados durante o ano anterior ao exame de base garantiu estimativas consistentes e significativas, como mostrado na parte inferior de figura 2. O ajuste para o género no modelo Gly16Arg só alterou ligeiramente os resultados, e os HR foram 1,76 (1,18 a 2,63, $p = 0,005$) para heterozigotos 16Gly/Arg w 2,00 (1,22 a 3,30, $p = 0,006$) para homozigotos 16Arg comparados com homozigotos 16Gly.

Análise de subgrupo

O quadro 2 mostra a distribuição dos genótipos mútuos Gly16Arg e Gln27Glu no CGPS. Apenas quatro, um e zero indivíduos tinham os genótipos Gly16Arg-Gln27Glu, Arg16Arg-Gln27Glu e Arg16Arg-Gln27Glu, respetivamente, refletindo o desequilíbrio de ligação.²¹ Do mesmo modo, a tabela suplementar online S6 mostra a distribuição de genótipos em toda a coorte CGPS.

Apenas entre os homozigotos 27Gln, os HR para as agudizações graves foram 5,20 (1,81 a 14,9, $p = 0,002$) para 668

heterozigotos 16Gly/Arg e 4,03 (1,40 a 11,6, $p = 0,01$) para 740 homozigotos 16Arg, comparado com 144 homozigotos 16Gly como apresentado na parte inferior da figura 3. Surpreendentemente, apenas entre os homozigotos 16Gly, o genótipo Gln27Glu não influenciou significativamente o risco de agudizações e os HR foram 1,09 (0,70 a 1,69, $p = 0,71$) para 792 heterozigotos 27Gln/Glu e 0,36 (0,12 a 1,06, $p = 0,06$) para 144 homozigotos 27Gln comparado com 1025 homozigotos 27Glu como apresentado na parte inferior da figura 3.

DISCUSSÃO

Entre os sujeitos com DPOC identificados numa amostra da população em geral, descobrimos que os genótipos recetores β_2 -adrenérgicos influenciam os riscos de agudizações graves na DPOC, possivelmente em grande parte por influência genética do alelo 16Arg em rs1042713.

Estudos anteriores revelaram que os polimorfismos Gly16Arg e Gln27Glu não influenciam a limitação do fluxo de ar em si.²³ O nosso estudo mostra que embora estes genótipos possam não estar envolvidos na suscetibilidade ao desenvolvimento de limitação ao fluxo de ar, parecem importantes no que diz respeito a um aspeto destacado da doença, nomeadamente através das suas agudizações. O alelo 16Arg em rs1042713 é comum e é portado por mais de 60% dos indivíduos com DPOC

Quadro 2 Distribuição de Gly16Arg (rs1042713) e Gln27Glu (rs1042714) entre 5153 indivíduos com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e no Copenhagen General Population Study e determinação do genótipo com sucesso de ambos os polimorfismos nucleotídicos únicos

Genótipos*	rs1042713		
	Homozigotos 16Gly N = 1961	Heterozigotos 16Gly / Arg N = 2451	Homozigotos 16Arg N = 741
rs1042714			
Homozigotos 27Gln N=1552	Gly16Gly-Gln27Gln N = 144 (2,8%)	Gly16Arg-Gln27Gln N = 668 (13,0%)	Arg16Arg-Gln27Gln N = 740 (14,4%)
Heterozigotos 27Gln/Glu N02572	Gly16Gly-Gln27Glu N = 792 (15,4%)	Gly16Arg-Gln27Glu N = 1779 (34,5%)	Arg16Arg-Gln27Glu N = 1 (0,0%)
Homozigotos 27Glu N=1029	Gly16Gly-Glu27Glu N = 1025 (19,9%)	Gly16Arg-Glu27Glu N = 4 (0,1%)	Arg16Arg-Glu27Glu N = 0 (0,0%)

* Combinações não-aleatórias de Gly16Arg e Gln27Glu refletindo o desequilíbrio da ligação.

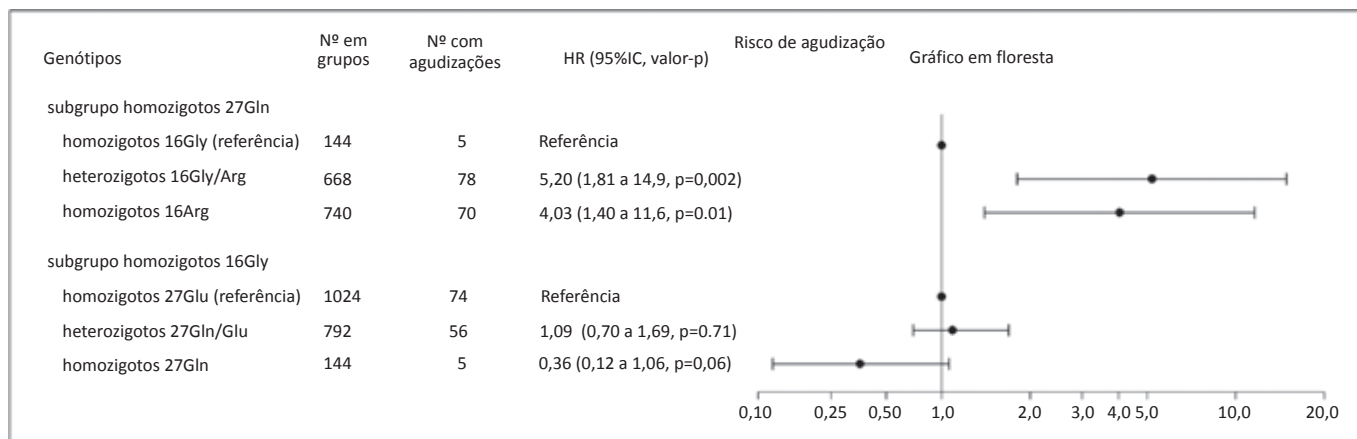


Figura 3 A parte superior mostra a influência de Gly16Arg (rs1042713) entre homozigotos 27Gln (rs1042714) e a parte inferior mostra a influência de Gln27Glu entre homozigotos 16Gly. Estimativas obtidas das análises de regressão de riscos concorrentes ajustadas para o volume expiratório forçado em um segundo, em percentagem do valor previsto. Da esquerda para a direita: subgrupos («genótipos»), número de indivíduos com o genótipo correspondente («Nº em grupos»), número de indivíduos com agudizações graves durante o seguimento («Nº com agudizações»), HR com IC 95% e valor-p («HR (IC 95%, valor-p)») e o gráfico de floresta correspondente («gráfico de floresta»). O eixo-x no gráfico de floresta foi transformado por $\log$.¹⁰

no nosso estudo. Como tal, as nossas observações podem ser importantes para o prognóstico de muitos pacientes com DPOC e talvez também possa desempenhar um papel pequeno na futura predição da medicina de base em genótipo, embora a maior parte do potencial contributo genético para o risco de agudização grave permaneça por definir.

Green *et al* estudaram fibroblastos em hamsters chineses há mais de 20 anos e mostraram que na sequência de 24 horas de exposição agonista com isoproterenol, o alelo 16Arg provocava uma regulação descendente do recetor β_2 -drenérgico comparado com os portadores de estirpe selvagem de homozigoto.²⁴ Durante agudizações agudas do DPOC os pacientes são frequentemente tratados com doses elevadas de β_2 -agonistas de curta duração, de acordo com as necessidades. Este tratamento pode provocar uma regulação descendente dos recetores aguda, em indivíduos com o alelo 16Arg, aumentando assim a resistência ao tratamento agudo, aplicado de acordo com as necessidades, e a suscetibilidade a agudizações graves que exigem admissão hospitalar. Este mecanismo pode ser parte da explicação para as nossas conclusões que sugerem o alelo 16Arg como um alelo de risco de agudizações DPOC que exigem admissão hospitalar em indivíduos com DPOC que não estavam a receber tratamento com a medicação de manutenção.

Em análises *post-hoc* recentes de um teste de controlo aleatório, foi demonstrado que o polimorfismo Gly16Arg provocou um efeito diferencial na resposta ao tratamento com β_2 -agonistas de longa duração. Nesse estudo o alelo 16GArg foi associado ao risco reduzido de agudizações comparado com homozigotos 16Gly em utilizadores de β_2 -agonistas de longa duração com ou sem corticosteroides inalados.⁴ Uma explicação possível para esta aparente discrepância em relação às nossas conclusões reside no facto de todos os pacientes serem intensamente tratados num teste de eficácia, indivíduos com DPOC na presente coorte estão quase todos por diagnosticar aquando do exame de base e insuficientemente tratados com medicamentos de manutenção tanto antes como depois da examinação.²⁵

Além disso, a prova de controlo aleatória acima referida não foi concebida para estudar os efeitos do nucleótido simples e do genótipo *per se*. De destacar que, no nosso estudo, observámos a influência dos genótipos recetores de β_2 -adrenérgicos *per se* sobre o risco de agudizações era robusta em direcção à exclusão de todos os utilizadores de medicamentos inalados, e não foram observadas interações com a utilização de base de β_2 -agonistas de longa duração.

A grande dimensão da CGPS é m ponto forte importante deste estudo genético, oferecendo-nos poder suficiente para realizarmos análises de subgrupos de genótipos tendo em conta o desequilíbrio de ligação.²⁶ Cada indivíduo é portador de uma

combinação de genótipo recetor de β_2 -adrenérgica que influencia a suscetibilidade individual a agudizações. Para o avaliar, fizemos uma análise de subgrupo entre homozigotos 27Gln e observou ainda que os heterozigotos 16Gly/Arg e os homozigotos 16Arg tiveram um risco elevado semelhante de agudizações comparado com os homozigotos 16Gly. Especulamos que esta observação possa indicar que a influência genética das agudizações graves se deve, acima de tudo, a um efeito genético dominante do alelo 16Arg. Mais importante, contudo, as interpretações destas análises de genótipo nos subgrupos devem ser consideradas sob a luz de um número de eventos pequeno registado nestas análises. Para as análises do subgrupo homozigotos 27Gln, registámos apenas cinco agudizações no grupo de referência homozigótico, o que aumenta a probabilidade tanto de falsos positivos como de falsos negativos nas conclusões. Por outro lado, este grupo de referência é bastante grande, sendo composto por 144 indivíduos, e a dimensão dos efeitos do alelo 16Arg observada foi muito grande e muitíssimo significativa e pode ser clinicamente importante. Poder-se-ia argumentar que uma possível limitação ao nosso estudo reside no facto de as análises de haplótipos não foram realizadas no lugar de um subgrupo de análises de genótipo. No entanto se a verdadeira ligação casual entre os dois polimorfismos β_2 -recetor estudados for verdadeiramente impulsionada apenas por 16Arg então a abordagem baseada no haplótipo pode oferecer um pior desempenho do que a abordagem relatada no presente estudo.²⁷

Em análises de polimorfismo único, foi observado no CGPS um risco aumentado significativo das agudizações para o alelo 27Gln em rs1042714, e esta influência era igualmente significativa na análise de replicação no CCHS. Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo de gene candidato a mostrar a influência replicada de um só polimorfismo nucleótido no locus recetor β_2 -adrenérgico sobre o risco futuro de agudizações DPOC. No entanto, devido à grande dimensão do CGPS fomos capazes de realizar uma nova análise de genótipo de subgrupo apenas em 16Gly homozigotos. Surpreendentemente esta análise não apoiou a nossa observação inicial, mas ofereceu novas informações interessantes. Na presença do desequilíbrio de ligação, a análise do polimorfismo nucleótido não considerou que entre os homozigotos 27Gln, 91% eram portadores do alelo 16Arg. Do mesmo modo, entre os heterozigotos 27Gln/Glu, 69% eram portadores de 16Arg (quadro 2). Estes indivíduos foram comparados com os homozigotos 27Glu como grupo de referência onde apenas meio por cento eram portadores de 16Arg. Assim, a presença de 16Arg na maioria dos homozigotos 27Gln e heterozigotos 27Gln/Gln como genótipo protetor das agudizações severas, embora a estimativa não tenha alcançado significado estatístico.

As tendências para o polimorfismo Gly16Arg eram semelhantes em ambas as coortes DPOC, embora não tenham atingido significado estatístico no CCHS mais pequeno. Especulamos que a distribuição complexa do alelo 27Gln em homozigotos 16Gly e heterozigotos 16Gly/Arg pode, potencialmente, baixar as observações das verdadeiras dimensões dos efeitos e diluir a influência estatística observada numa coorte DPOC mais pequena. Nos estudos genéticos, a definição do resultado é particularmente importante. Embora se tivesse preferido uma coorte de replicação muito maior, consideramos a inclusão de uma coorte de replicação com resultado da agudização medido identicamente um importante ponto forte no nosso estudo. Uma possível limitação do nosso estudo, contudo, foi o facto de a prevalência de fumadores ser diferente nas duas coortes, com mais fumadores atuais no CCHS. Isto poderá explicar algumas das diferenças observadas na dimensão dos efeitos de 16Gly/Arg entre as duas coortes. Embora a demografia base não tenha indicado uma associação entre os polimorfismos de nucleótido único e o tabagismo, realizámos duas análises de sensibilidade *post-hoc* em ambas as coortes, testando uma possível interação com o tabagismo na agudização do risco e ajustámos a nossa análise principal em relação ao tabagismo. Não havia provas de interações e os nossos resultados principais mantiveram-se semelhantes depois do ajuste em relação ao tabagismo (tabela suplementar *online* S5).

Outros pontos fortes do nosso estudo incluem os dados do registo de diagnósticos de alta nacional completo em relação a várias agudizações conhecido pela sua elevada validade com um valor preditivo positivo de aproximadamente 92%.¹⁴ Ainda assim, os resultados de um estudo anterior no CGPS indica que a maior parte das agudizações são tratadas com corticosteroides orais com ou sem antibióticos sem admissão hospitalar, indicando que o valor preditivo negativo das nossas agudizações graves é, provavelmente, bastante reduzido.²⁸ Pontos fortes do nosso estudo incluem ainda importantes características de base clínicas da DPOC, apoiando a noção de genótipos em grande medida inconfundíveis nas nossas coortes DPOC, incluindo os dois preditores mais importantes de agudizações de DPOC graves, FEV1 e agudizações anteriores. Uma possível limitação, contudo, foi o facto de termos observado uma diferença no FEV1% previsto nos Gly16Arg na coorte CGPS total. No entanto a diferença clínica era muito pequena e todas as estimativas para o alelo 16Arg permaneceram semelhantes e significativas depois de realizado um ajuste para FEV1% previsto. Os recetores β_2 -adrenérgicos estão bem representados nos músculos lisos das vias aéreas,²⁶ e como tal especulamos que o alelo 16Arg pode causar uma ligeira diferença na tonificação do músculo liso que aumentaria a suscetibilidade a agudizações da DPOC, assim explicando as nossas conclusões. Do mesmo modo, uma possível limitação foi a pequena diferença em termos de distribuição de género do genótipo na população DPOC do CGPS, mas os resultados não foram enfraquecidos quando a análise foi ajustada ao género.

Além disso, nos nossos estudos genéticos as variáveis potenciais não influenciam, por norma, os resultados dado que os genótipos estão distribuídos aleatoriamente durante a meiose independentemente do estilo de vida adaptado pela pessoa mais tarde na sua vida. Ainda assim, embora os valores *p* para a influência genética para potenciais variáveis no nosso estudo sugira que não existem diferenças significativas noutras variáveis como a idade, as infeções e os inalantes entre grupos genótipos, ligeiras diferenças podem, ainda assim, influenciar o risco de agudizações, que, como é natural, não podemos excluir, em especial no caso de uma amostra de pequenas dimensões, e é possível que ainda estejam presentes variáveis residuais.

Outras mais-valias incluem a avaliação de equilíbrio Hardy-Weinberg, e devido à quase exclusiva etnicidade dinamarquesa

das nossas coortes, é provável que o viés de estratificação da população não esteja presente. No entanto, a inclusão apenas de indivíduos de ascendência de dinamarquesa pode ser uma limitação para a generalização dos resultados.

Outra possível limitação do nosso estudo é a exclusão da asma por autorrelato. Embora este método seja bem conhecido nos estudos epidemiológicos, não podemos excluir a hipótese de terem sido incluídos alguns indivíduos com asma. Um estudo mostrou que em 1182 pacientes de asma jovens tratados com esteroides que eram utilizadores frequentes de β_2 -agonistas (albuterol ou salmeterol), o alelo 16Arg aumentou o risco de agudizações de asma.²⁹ Nesse estudo, esta influência do 16Arg não foi observada nos indivíduos que não foram expostos a β_2 -agonistas, e uma meta-análise recente nas crianças com asma apoia a hipótese de que o efeito do alelo 16Arg sobre o risco de agudizações de asma pode estar dependente da utilização de medicamentos.³⁰ No entanto, a possível inclusão dos indivíduos com asma parece menos provável para explicar as nossas conclusões da influência genética do alelo 16Arg *per se* sobre o risco de agudizações raras do DPOC.

Outras limitações incluem a análise de apenas dois polimorfismos adrenoreceptores. Um estudo anterior considerou uma influência significativa de 164Thr/Ile (rs1800888) sobre as medições da função pulmonar. Como tal, estudámos esta rara variante no CGPS maior, mas não vimos qualquer efeito no risco prospetivo de grandes agudizações pulmonares.²³ Como tal, estudámos esta rara variante no CGPS maior, mas não vimos qualquer efeito no risco prospetivo das agudizações de DPOC graves (tabela suplementar *online* S5). Além disso, embora a nossa abordagem do candidato genético tenha plausibilidade biológica dado que estas mutações *missense* têm provas de apoio funcional, a variação que não ocorre em código pode ser importante, e a avaliação abrangente futura da variação no locus ADRB2 e dos valores de risco dos múltiplos alelos são necessárias.

O CGPS é um estudo em curso, estando atualmente a recolher os dados do segundo exame realizado em 2014. Estes dados poderão ser usados num estudo futuro usando períodos de seguimento ainda mais longos e um poder estatístico crescente usando análise de medições repetidas. Mais importante, contudo, descobertas como a nossa, baseada em estudos de coorte epidemiológica devem ser replicados noutras amostras de estudos independentes e preferivelmente maiores. No entanto, sugerimos que tais estudos sejam baseados numa hipótese *a priori* incluindo a estratificação por subgrupo genótipo, ou seja, homozigotos 27Gln e homozigotos 16Gly, e não análises *post-hoc*. Estes testes controlados aleatórios podem avaliar se o risco crescente observado de agudizações graves associadas a 16Arg e o efeito protetor sugerido de 27Gln são semelhantes em pacientes que recebem tratamento para o DPOC simples, com regularidade.

Em conclusão, entre os sujeitos que o DPOC identificou com uma amostra geral da população, descobrimos que os genótipos recetores de β_2 -adrenérgicos enquanto potenciais biomarcadores para o prognóstico e os estudos de farmacogenética no DPOC.

Afiliações dos autores

¹Department of Respiratory Medicine, Hvidovre Hospital, Hvidovre and Amager Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

²The Copenhagen General Population Study, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

³The Copenhagen City Heart Study, Frederiksberg Hospital, Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁴Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, School of Biological Sciences, University of Manchester, Manchester, UK

⁵Manchester Academic Health Science Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom

⁶Department of Clinical Biochemistry, Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁷Section of Social Medicine, Institute of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Contribuições Conceito e desenho do estudo: TSI, JV, BGN, LR; aquisição de dados: PL, BGN; análise e interpretação dos dados: ETI, JLM, JV, BGN; revisão crítica do manuscrito: todos os autores; análise estatística: TSI, JLM; financiamento obtido: PL, JV, BGN; supervisão do estudo: TSI, JV, BGN. Todos os autores tiveram acesso total a todos os dados do estudo. TSI, BGN e JLM assumem a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados, e pelo envio.

Financiamento Apoiado pela região da capital de Copenhagen, a Danish Heart Foundation, a Danish Lung Foundation, a Velux Foundation e o Herlev and Gentofte Hospital. JV é apoiada pelo NIHR Manchester Biomedical Research Centre.

Conflitos de interesses TSI recebeu um fee da AstraZeneca por ser palestrante. JV recebeu honorários da Chiesi, GlaxoSmithKline, Almirall, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim e Novartis por consultoria e apresentação em reuniões e simpósios, nada relacionado ao tópico deste estudo. LR e JLM: nada a declarar. PL recebeu honorários da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Teva e GlaxoSmithKline por apresentarem-se em reuniões e simpósios, nada relacionado ao tópico deste estudo. BGN: nada declarar.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

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

Declaração de disponibilidade de dados Não há dados disponíveis.

REFERÊNCIAS

- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. gold executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:557-82.
- Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study. Respir Med 2010;104:1890-5.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Rode L, et al. Fibrinogen and alpha1-antitrypsin in COPD exacerbations. Thorax 2015;70:1014-21.
- Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. Lancet Respir Med 2014;2:44-53.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: gold executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65.
- Yelensky R, Li Y, Lewitzky S, et al. A pharmacogenetic study of ADRB2 polymorphisms and inhaled corticosteroid response in COPD patients. Pharmacogenomics J 2012;12:484-8.
- Vacca G, Schwabe K, Dück R, et al. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis 2009;3:3-10.
- Bleeker ER, Meyers DA, Bailey WC, et al. ADRB2 polymorphisms and budesonide/ formoterol responses in COPD. Chest 2012;142:320-8.
- Emeryk-Maksymiuk J, Emeryk A, Krawczyk P, et al. Beta-2-adrenoceptor polymorphism at position 16 determines the clinical severity of chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther 2017;43:1-5.

- Hussein MH, Sobhy KE, Sabry IM, et al. Beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and bronchodilator response in Egyptian patients with chronic obstructive pulmonary disease. Adv Med Sci 2017;62:193-201.
- 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.
- Torén K, Brismar J, Järholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. Chest 1993;104:600-8.
- 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.
- Thomsen RW, Lange P, Hellquist B, et al. Validity and underreporting of diagnosis of COPD in the Danish national patient registry. Respir Med 2011;105:1063-8.
- RCore Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2013. Available: <http://www.R-project.org> [Accessed 19 June 2018].
- Helweg-Larsen K. The Danish register of causes of death. Scand J Public Health 2011;39(7 Suppl):26-9.
- Scheike TH, Zhang M-J. Analyzing Competing Risk Data Using the R timereg Package. J Stat Softw 2011;38.
- Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? Int J Epidemiol 2003;32:1-22.
- Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J, Wallach Kildemoes H, Toft Sørensen H. The Danish national prescription registry. Scand J Public Health 2011;39(7 Suppl):38-41.
- Dewar JC, Wheatley AP, Venn A, et al. Beta2-Adrenoceptor polymorphisms are in linkage disequilibrium, but are not associated with asthma in an adult population. Clin Exp Allergy 1998;28:442-8.
- Palmer CNA, Lipworth BJ, Lee S, et al. Arginine-16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. Thorax 2006;61:940-4.
- de Paiva AC Z, Marson FAdel, Ribeiro JD, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10.
- Thomsen M, Nordestgaard BG, Sethi AA, et al. 2-adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. Eur Respir J 2012;39:558-66.
- Green SA, Turki J, Innis M, et al. Amino-Terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. Biochemistry 1994;33:9414-9.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Characteristics of undertreatment in COPD in the general population. Chest 2013;144:1811-8.
- Johnson M. Molecular mechanisms of β_2 -adrenergic receptor function, response, and regulation. J Allergy Clin Immunol 2006;117:18-24.
- Clark AG. The role of haplotypes in candidate gene studies. Genet Epidemiol 2004;27:321-33.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Lange P, et al. Medically treated exacerbations in COPD by gold 1-4: a valid, robust, and seemingly low-biased definition. Respir Med 2015;109:1562-8.
- Basu K, Palmer CNA, Tavendale R, et al. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. J Allergy Clin Immunol 2009;124:188-94.
- Turner S, Francis B, Vijverberg S, et al. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β_2 -receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment. J Allergy Clin Immunol 2016;138:107-13.

Pulmiben® Lisina

Carbocisteína, lisinato mono-hidratado

MESTRE EM EFICÁCIA



EFICÁCIA PROVADA NA REDUÇÃO DAS EXACERBAÇÕES DOS DOENTES COM DPOC E BRONQUITE CRÔNICA COM UMA **TOMA ÚNICA** DIÁRIA (1.500 MG CARBOCISTEÍNA)^(1,2)

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 infecções 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 antitússicos, 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, terbutamina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistamínicos de primeira geração (clorofeniramina, dexclorfeniramina). **Efeitos indesejáveis:** Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas, reações anafiláticas, asma, broncospasmo, dispnéia. 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 carbocisteine 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

Redução de custos ao mudar para inaladores equivalentes e o seu efeito nos resultados de saúde

Chloe I Bloom, Ian Douglas, Jack Olney, Grainne D'Ancona, Liam Smeeth, Jennifer K Quint

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212957>)

¹National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

²Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

³Centre for Health and Economics Policy Innovation, Imperial College London Business School, London, UK

⁴Pharmacy Department, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK

⁵Faculty of Epidemiology and Public Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

⁶National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

Correspondência para

Dr Chloe I Bloom, NHLI, Imperial College London, London SW3 6LR, UK; chloe.bloom06@imperial.ac.uk

Recebido a 10 de dezembro de 2018

Revisto a 24 de junho de 2019

Aceite a 25 de junho de 2019

Publicado inicialmente *online* a 5 de agosto de 2019



© 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: Bloom CI, Douglas I, Olney J, *et al.* Thorax 2019;74:1076–1084.

RESUMO

Contexto Mudar de inalador, optando por produtos equivalentes mais baratos é frequentemente defendido como uma medida necessária de redução de custos. No entanto, o impacto sobre a saúde do doente e sobre a utilização de cuidados de saúde não foi medido.

Métodos Identificámos doentes com asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) dos registos eletrónicos dos cuidados de saúde primários do Reino Unido entre 2000 e 2016. Foi usada uma série de casos autocontrolada para estimar o rácio da taxa de incidência (IRR), comparar taxas de resultados durante o período de risco, 3 meses depois da exposição (alteração financeiramente motivada), e períodos de controlo (período pré-troca e pós-risco). Foram avaliados quatro resultados de agudização da doença, consulta com um clínico de medicina geral, eventos respiratórios não específicos e eventos medicamentosos adversos. Foi calculada a taxa de posse de medicamentos (MPR) para avaliar a adesão. Foram utilizados os preços indicativos do Serviço Nacional de Saúde, para 2017, para estimar as diferenças de custo por dose equivalente.

Resultados Identificámos uma coorte de 569 901 utilizadores regulares de inaladores com asma e 171 231 com DPOC, sendo que 2% e 6%, respetivamente, tinham mudado de inalador. As trocas de inaladores entre um inalador de marca e um genérico, bem como todas as outras trocas (entre marcas, entre genéricos, de genérico para marca), ficaram associadas a agudizações reduzidas (marca para genérico: IRR=0,75, 95% IC 0,64 a 0,88; todas as outras: IRR=0,79, 95% IC 0,71 a 0,88). O género, a idade, a classe terapêutica, o aparelho de inalação e a verificação da técnica de utilização do inalador não modificaram esta associação ($p < 0,05$). A taxa de consultas, eventos respiratórios e eventos medicamentosos adversos não se alterou significativamente (consultas: IRR=1,00, 95% IC 0,99 a 1,01; eventos respiratórios: IRR=0,96, 95% IC 0,95 a 0,97; eventos medicamentosos adversos: IRR=1,05, 95% IC 0,96 a 1,15). A adesão aumentou significativamente pós-troca (média MPR: pré-troca=54%, pós-troca=62%; $p < 0,001$). Passar os doentes, na coorte de utilizadores regulares, para o inalador equivalente mais barato, pode ter poupado cerca de £6 milhões por ano.

Conclusão A passagem para um inalador equivalente em doentes com asma ou DPOC pareceu ser segura e não afetou negativamente a saúde dos doentes nem a utilização dos cuidados de saúde.

INTRODUÇÃO

No Reino Unido, mais de 5,4 milhões de pessoas recebem tratamento para a asma (estimativa em 2012) e mais de 1,2 milhões de pessoas

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Tanto médicos como doentes se mostram frequentemente reticentes em mudar para um inalador equivalente de modo a reduzir os custos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS), mas trata-se de uma política local frequentemente incentivada no Reino Unido devido às crescentes pressões financeiras sobre o SNS. Qual o impacto de uma tal política sobre a saúde dos doentes (agudizações e sintomas) e a utilização dos cuidados de saúde (consultas de clínica geral)?

Que conclusão foi alcançada?

► Os achados deste estudo real apoiam a prática clínica de redução de custos que opta por inaladores equivalentes mais baratos.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo avaliou quatro resultados de saúde diferentes (agudizações, consultas de clínica geral, eventos respiratórios não específicos e eventos medicamentosos adversos) e múltiplos fatores (por exemplo, aparelho de inalação, verificação da técnica de utilização do inalador) que podem influenciar o impacto desta prática clínica.

têm um diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).^{1,2} Os inaladores representam um grande custo para a saúde. Devido à prevalência da asma, três dos cinco medicamentos mais dispendiosos do orçamento no Serviço Nacional de Saúde (SNS) são inaladores. Mais de £1,1 mil milhões do orçamento do SNS são gastos diretamente com a asma, na sua maioria devido à medicação; um adicional de £800 milhões é gasto diretamente com a DPOC.

As empresas farmacêuticas têm vindo a realizar investimentos enormes no desenvolvimento de novos medicamentos inaláveis, resultando na disponibilização de mais de 200 produtos diferentes. O facto de muitas patentes terem expirado conduziu ao crescimento dos produtos genéricos. Ainda assim, os mercados ficaram dominados por uma mão-cheia de inaladores, ainda que estejam disponíveis produtos equivalentes mais baratos. Testes de controlo aleatórios demonstraram que mudar de inalador entre produtos equivalentes específicos resulta numa eficácia comparável.^{3,4} No entanto, os testes otimizaram

a técnica de utilização do inalador dos participantes e incentivaram elevados níveis de adesão, o que não reflete a prática clínica quotidiana, e a maioria dos doentes respiratórios não cumpre os critérios típicos de elegibilidade para os testes.⁵⁻⁶ Há uma escassez de estudos realizados no mundo real que avaliam os resultados para a saúde depois de os doentes terem passado para um inalador equivalente, mas nenhum estudo abordou, especificamente, a alteração com vista a obter ganhos financeiros.⁷⁻¹¹

Em muitos países europeus, os regulamentos permitem que seja feita a alteração dos inaladores para produtos bioequivalentes mais baratos, genéricos ou de marca, incluindo Reino Unido, Alemanha, Itália, Finlândia e Holanda; outros países, incluindo Espanha, Bélgica e Suécia, regularam em sentido contrário devido a um especulado impacto negativo sobre a saúde do doente e a utilização dos cuidados de saúde.¹² No Reino Unido, muitos governos locais advogam fortemente a favor da troca para inaladores equivalentes mais baratos, mas o efeito desta prática clínica sobre a saúde do doente e a sua utilização dos cuidados de saúde é desconhecido. A opinião do médico parece ser, frequentemente, reticente, acima de tudo devido a apreensão com a permutabilidade dos inaladores, embora as provas que apoiem tais preocupações sejam marginais.¹³⁻¹⁸ Este estudo pretende descrever a prevalência e o impacto sobre a saúde da troca de inaladores por motivos financeiros, sem motivação clínica, no Reino Unido e o impacto para a saúde subsequente.

MÉTODOS

Fonte de dados

Usámos a Clinical Practice Research Database (CPRD), uma base de dados representativa ao nível nacional de registos eletrónicos de cuidados de saúde anonimizados. A CPRD inclui dados sobre diagnósticos, sintomas e prescrições de mais de 11 milhões de doentes em todo o Reino Unido.¹⁹ Globalmente, trata-se de uma das bases de cuidados de saúde longitudinais mais extensas e foi amplamente validada.¹⁹ A informação acerca dos cuidados secundários e da mortalidade foi obtida junto da base de dados do Hospital Episode Statistics (HES) e do Instituto Nacional de Estatística (INE), respetivamente. A HES contém informação sobre todas as admissões em hospitais do SNS inglês. Cerca de 60% das práticas no CPRD têm um nível de ligação individual ao HES e ao INE e a dados socioeconómicos (Índice de Múltiplas Privações).

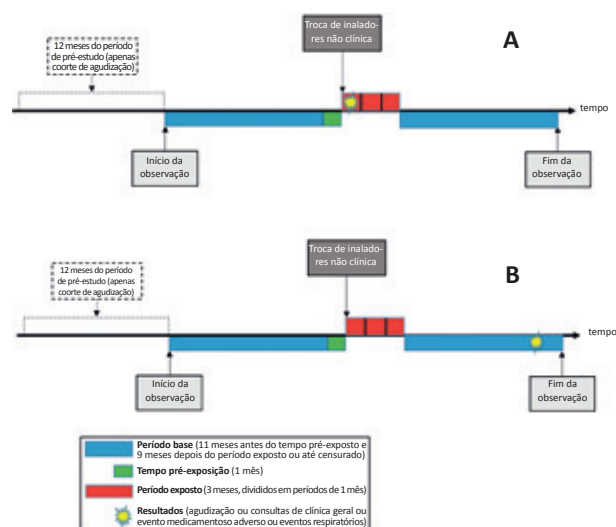


Figura 1 O pictograma (A) representa um doente que exacerbou durante o período de risco de 3 meses depois da troca de inaladores. Pictograma (B) representa um doente que exacerbou durante o período de controlo. O estudo avaliou a incidência relativa do resultado durante o período de risco quando comparado com o período de controlo.

Desenho do estudo

Realizámos uma análise de uma série de casos autocontrolada (SCCS) (figura 1). A SCCS é um desenho de estudo cada vez mais popular,²⁰⁻²² permitindo que cada indivíduo funcione como o seu próprio controlo (comparando as taxas de resultados durante períodos de exposição com períodos de não exposição) para, assim, controlar implicitamente os fatores variáveis que não se alteram com o tempo. Esta abordagem reduz significativamente o viés que pode ocorrer em estudos observacionais; por exemplo, uma coorte ou controlo de caso pode sofrer de confusão por indicação que pode ser um problema com esta questão do estudo. A SCCS também é mais eficaz, em termos estatísticos, do que um desenho tradicional de coorte e de controlo de caso. O método SCCS é o mais adequado quando existem resultados agudos (por exemplo, agudização) e exposições transitórias (por exemplo, troca de inalador) e quando estão disponíveis os seus momentos exatos.²³ Os rácios de taxa de incidência (IRR) são calculados comparando a taxa dos eventos durante os períodos expostos (definidos como «período de risco»). Para garantir estimativas válidas e imparciais, devem ser cumpridos determinados pressupostos.²⁴ Primeiro, o resultado não pode afetar a ocorrência de um outro evento resultante. Dado que as agudizações não são independentes, estudamos apenas a primeira agudização resultante.²⁴ Como tal, todos os doentes tiveram de ter um período de 12 meses sem agudizações antes de entrar na coorte de agudização SCCS (antes do período de controlo). Os outros resultados foram considerados como independentes. Um segundo pressuposto é o de que um resultado não afeta a probabilidade da exposição. Este viés potencial é comum e pode ser reduzido de um modo simples, usando um período pré-exposição que depois não é incluído na análise.²⁴ Terceiro, o resultado não deve aumentar a probabilidade de morte. A abordagem típica consiste em realizar uma análise de sensibilidade, excluindo os doentes falecidos.²⁴

População do estudo

Os doentes foram identificados como tendo asma ou DPOC utilizando algoritmos validados.²⁵⁻²⁶

População do estudo: utilizadores regulares de inaladores. Só foram incluídos os doentes que utilizavam um inalador de manutenção regular, sendo que este ficou definido como ≥ 3 prescrições consecutivas de um inalador da mesma classe, todos eles com intervalos máximos de 3 anos. As classes de inaladores de manutenção incluíram corticosteroide inalável (ICS), beta-agonista de longa duração (LABA), combinação de LABA-ICS, antagonista muscarínico (LAMA) ou uma combinação de LAMA-LABA. A data da prescrição incluída foi a mais recente das seguintes: 1 de janeiro 2000, os dados dos doentes são aceites para investigação (controlo de qualidade CPRD), o doente iniciou um registo CPRD contínuo, 18º aniversário (asma) ou 35º aniversário (DPOC), ou o primeiro código de leitura validado asma/DPOC. O acompanhamento foi censurado na data mais antiga das seguintes: doente saiu do CPRD, morte, última data da recolha de dados, ou 31 de dezembro de 2016.

Exposição principal e os quatro resultados

Troca de inalador por motivos financeiros (exposição principal)

A troca de inalador foi definida como pelo menos três prescrições consecutivas com o mesmo inalador, seguida por uma prescrição subsequente de um inalador diferente, na mesma classe terapêutica, cada uma com um intervalo de 3 meses em relação à anterior. Para que a troca seja definida como financeiramente motivada, tem de ser (1) entre a mesma dosagem bioequivalente, (2) ocorrer num dia sem sintoma respiratório ou sintoma/evento medicamentoso adverso e (3) que não corresponda ao dia de um novo inalador. As trocas foram posteriormente divididas em inalador de marca para genérico (a motivação financeira foi o único objetivo) e em todas as res-

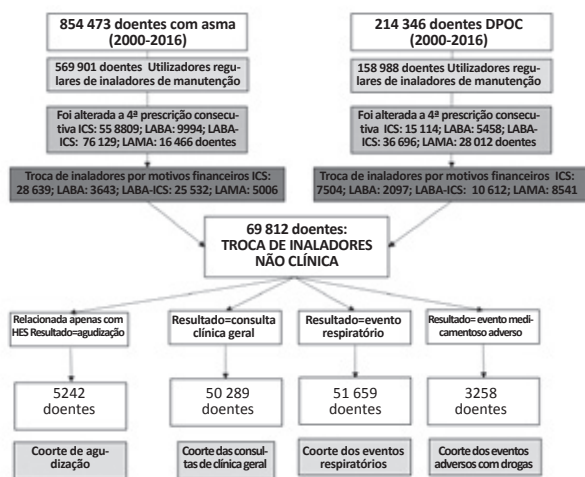


Figura 2 Diagrama consorte da inclusão e exclusão do estudo.

tantes trocas (a motivação financeira foi altamente provável). A utilização durante três meses foi arbitrariamente definida como o ponto temporal em que a troca terá tido o seu impacto sobre a saúde do doente, dado que se espera que o efeito da «troca» será razoavelmente imediato. Seguiu-se ainda uma divisão em períodos de um mês para procurar qualquer influência da dose ao longo do tempo.

Resultados

O principal resultado de interesse foram as agudizações. As agudizações DPOC foram identificadas usando um algoritmo validado para os dados CPRD.^{27,28} As agudizações da asma foram identificadas como anteriormente definidas,²⁹ uma pequena dosagem de corticosteroides orais, uma admissão no hospital devido à asma ou morte em consequência de asma. Os outros três resultados foram consultas de cuidados primários, eventos respiratórios não específicos (incluindo sintomas respiratórios, técnica de utilização do inalador e outros eventos específicos de asma e de DPOC; quadro suplementar *online* 1), e eventos medicamentosos adversos (quadro suplementar *online* 2).

Populações usadas nas coortes SCCS

A análise da SCCS exige que cada doente incluído deve ter o *outcome* (em algum momento durante o período de risco ou de controlo) e a exposição — dado que os que não têm ambas não poderão contribuir para a estimativa de rácio da taxa (um doente exposto mas sem um *outcome* deve ter uma taxa zero em todos os períodos; assim, foram identificadas quatro coortes para os quatro *outcomes* diferentes descritos acima (figura 2). As coortes SCCS foram: (1) agudizações, (2) consultas de clínica geral, (3) eventos respiratórios não específicos e (4) eventos medicamentosos adversos. O acompanhamento do estudo estendeu-se por um máximo de 2 anos. Todos os doentes entraram na análise da SCCS 12 meses antes da mudança de inalador não clínica e foram censurados na primeira data possível: 12 meses após a troca de inalador, morte, transferência para fora da CPRD ou última recolha de dados. A coorte de agudização SCCS era composta exclusivamente por doentes com ligações aos dados da HES/INE (para incluir a inclusão das agudizações tratadas em hospital).

Medir a adesão

A adesão foi calculada usando a taxa de posse de medicamentos (MPR); a soma dos dias em que a medicação foi prescrita, dividida pelo número total de dias entre a primeira e a última prescrição mais a duração da última prescrição; este número é depois expresso em percentagem. A MPR foi comparada entre pré-troca (12 meses antes da troca) e a pós-troca (do momento da troca até ao fim do acompanhamento).

Análise estatística e de sensibilidade

As taxas de eventos foram comparadas durante o período de risco (durante 3 meses depois da exposição) e os períodos de controlo (11 meses antes do período de 1 mês de pré-exposição, e a partir do final do período de risco até ser censurado) (figura 1). Os IRR também foram medidos por cada período de 1 mês consecutivo durante os 3 meses do período de risco. A análise de agudização foi estratificada pelo tipo de inaladores entre os quais foi realizada a troca; as trocas entre um inalador de marca e um genérico foram analisadas em separado, dado que as mesmas apenas devem ser levadas a cabo para obter ganhos financeiros. Outros cenários (trocas entre: genérico e marca, entre marcas ou entre genéricos) foram analisados em separado, dado que é possível que algumas destas trocas possam ter sido levadas a cabo por motivos clínicos não documentados. Os IRR foram estimados usando modelos de regressão Poisson condicional com efeitos fixos. O efeito foi ajustado para a idade usando faixas etárias (anos: 18–45, 45–55, 55–65, 65–75, 75–85, 85–110). As provas da interação foram avaliadas usando testes de rácio de probabilidades para diversas variáveis que não se alteram com o tempo: condição respiratória, género, classe terapêutica, troca genérico/marca, troca de aparelhos; manteve/não manteve o mesmo inalador. Foi igualmente levada a cabo uma análise de controlo negativo, de tal modo que a data de «exposição» foi uma prescrição de inalador consecutiva aleatória: os doentes também tiveram de preencher todos os critérios de elegibilidade das coortes SCCS. Foi usado o Stata V.14.0 para todas as análises.

Análise de custo da troca de inaladores

Os preços dos inaladores foram obtidos usando os preços indicativos do SNS para 2017, do NHS Dictionary Medicines and Devices (dm+d). Todos os custos são calculados por dose de medicação bioequivalente. Os pressupostos acerca de quantos inaladores podiam ser trocados por inaladores genéricos utilizou a disponibilidade de produtos indicada pelo SNS em 2017. As diferenças de custos são baseadas apenas no preço do inalador.

Aprovação ética

Para este estudo, foram fornecidos dados ligados a pseudónimos pelo CPRD. Os dados estão ligados pelo NHS Digital, a terceira parte de confiança legal para a ligação dos dados, usando dados identificáveis na posse exclusiva da NHS Digital. Os consultórios selecionados consentiram com este processo ao nível do consultório, tendo os doentes individuais o direito a optar pela não inclusão.

RESULTADOS

Alterações temporais nas prescrições genéricas e de aparelhos no Reino Unido

Tem havido uma quebra na proporção das prescrições genéricas para todas as classes terapêuticas nos casos de asma e DPOC; acima de tudo nas prescrições de ICS (figura suplementar *online* 1). A proporção de inaladores de pó seco (IPS) usados na asma reduziu de 50% em 2000 para 30% em 2016, mas permaneceu por volta dos 50% em DPOC (figura suplementar *online* 2).

Baixa prevalência da troca de inaladores

Ao longo da última década, a proporção de doentes cujos inaladores foram trocados dentro da mesma classe terapêutica foi reduzida, embora tenha aumentado ligeiramente com o passar do tempo (2006–2016: asma N=5 69 901, 2%–6% trocaram; DPOC N=1 71 321, 3%–10% trocaram) (figura suplementar *online* 3). Cerca de dois terços das trocas foram realizados entre produtos de marca e genéricos e cerca de um terço deveu-se a aumentos na dose do medicamento ou a efeitos medicamentosos adversos. Os picos de troca de inaladores ocorreram em

Quadro 1 Descrição da demografia e das características de cada uma das coortes SCCS e a população de doentes do estudo de onde provieram

	Coorte de agudização		Todas as trocas não clínicas ligadas a HES		Coorte das consultas CG não urgentes		Coorte dos eventos respiratórios		Coorte dos eventos adversos com inalador		Todas as trocas não clínicas	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	5242	100	23 488	100	50 289	100	51 659	100	3258	100	69 812	100
Características dos doentes												
Condição respiratória												
Asma	4232	80,7	18 185	77,4	43 653	86,8	45 318	87,7	2821	86,6	59 909	85,8
DPOC	1010	19,3	5303	22,6	6636	13,2	6341	12,3	437	13,4	9903	14,2
Género												
Masculino	2377	45,3	10 663	45,4	21 613	43,0	21 848	42,3	1190	36,5	29 925	42,9
Feminino	2865	54,7	12 825	54,6	28676	57,0	29 811	57,7	2068	63,5	39 887	57,1
Idade no momento da troca, anos (media, IQR)	68,2 (58-76)		69,6 (62-77)		63,6 (50-73)		63,4 (50-73)		67,0 (57-75)		62,7 (49-73)	
Estatuto socioeconómico												
1 (menos privado)	597	11,4	2663	11,3	3829	13,6	3733	13,3	177	10,2	5085	13,5
2	1018	19,4	4557	19,4	5010	17,8	5184	18,5	372	21,4	7114	18,9
3	1011	19,3	4689	20,0	5292	18,8	5217	18,6	268	15,4	7245	19,2
4	1147	21,9	4998	21,3	5813	20,7	5957	21,2	356	20,4	7751	20,5
5	1469	28,0	6581	28,0	8158	29,0	7987	28,4	569	32,7	10 544	27,9
Fumador												
Nunca	1281	24,4	6104	26,0	10 923	21,7	11 860	23,0	686	21,1	16 264	23,3
Ex-fumador	2678	51,1	5916	25,2	14 382	28,6	14 219	27,5	884	27,1	19 288	27,6
Atual	1283	24,5	11 468	48,8	24 984	49,7	25 580	49,5	1688	51,8	34 260	49,1
DPOC, utilização de inalador pré-troca												
ICS sozinho	119	11,8	764	14,4	822	12,4	748	11,8	41	9,4	1291	13,0
LABA sozinho	23	2,3	91	1,7	117	1,8	103	1,6	3	0,7	180	1,8
LAMA sozinho	63	6,2	481	9,1	537	8,1	515	8,1	23	5,3	971	9,8
LABA e ICS	219	21,7	1165	22,0	1382	20,8	1296	20,4	90	20,6	2029	20,5
LABA e LAMA	17	1,7	137	2,6	164	2,5	162	2,6	12	2,7	259	2,6
LAMA e ICS	41	4,1	1165	22,0	267	4,0	264	4,2	25	5,7	363	3,7
Tripla terapia	528	52,3	2464	46,5	3347	50,4	3253	51,3	243	55,6	4810	48,6
Asma, utilização de inalador pré-troca												
ICS sozinho	1374	32,5	6466	35,6	16 069	36,8	16 473	36,3	829	29,4	21 847	31,3
ICS e LABA	1710	40,4	6946	38,2	17 992	41,2	18 997	41,9	1157	41,0	25 519	36,6
ICS e LABA e outro*	1020	24,1	4264	23,4	8615	19,7	8856	19,5	770	27,3	11 335	16,2
Tratamento fora das linhas diretrizes	128	3,0	509	2,8	977	2,2	952	2,2	65	2,3	1208	1,7
Verificação da técnica de utilização do inalador												
Sim	2003	38,2	7867	33,5	19 010	37,8	21 341	41,3	1369	42,0	25 025	35,8
Não	3239	61,8	15621	66,5	31 279	62,2	30 318	58,7	1889	58,0	44 787	64,2
Eventos medicamentosos adversos												
Sim	135	2,6	676	2,9	1335	2,7	1567	3,0	1435	44,0	1975	2,8
Não	5107	97,4	22812	97,1	48 954	97,3	50 092	97,0	1823	56,0	67 837	97,2
Características da troca de inaladores												
Classe de medicamentos												
ICS	2164	41,3	9928	42,3	22 138	44,0	22 624	43,8	1353	41,5	30 053	43,0
LABA	377	7,2	1629	6,9	3411	6,8	3189	6,2	225	6,9	4881	7,0
LABA/ICS	1850	35,3	7926	33,7	19 244	38,3	20 441	39,6	1279	39,3	27 118	38,8
LAMA	851	16,2	4005	17,1	5496	10,9	5406	10,5	401	12,3	7760	11,1
Troca entre o(s) mesmo(s) medicamento(s)												
Não	540	10,3	2413	10,3	6169	12,3	6443	12,5	416	12,8	8731	12,5
Sim	4702	89,7	21 075	89,7	44 119	87,7	45 215	87,5	2841	87,2	61 083	87,5
Tipo												
Marca para genérico	1719	32,8	9517	40,5	20 411	40,6	20 376	39,4	1411	43,3	27 111	38,8
Entre genéricos	274	5,2	1186	5,0	2590	5,2	2634	5,1	169	5,2	3722	5,3
Genérico para marca	2433	46,4	9739	41,5	20 626	41,0	21 654	41,9	1258	38,6	29 086	41,7
Entre marcas	816	15,6	3037	12,9	6662	13,2	6995	13,5	420	12,9	9893	14,2
Aparelho												
MDI para IPS	411	10,1	1973	11,2	3884	10,3	3948	10,2	279	11,0	5170	9,7
IPS para IPS	1418	34,7	7101	40,5	14 209	37,6	14 291	36,9	890	35,2	20 493	38,6
IPS para MDI	601	14,7	2408	13,7	6317	14,1	5529	14,3	348	13,8	7398	13,9
MDI para MDI	1655	40,5	6058	34,5	14 381	38,1	15 013	38,7	1012	40,0	20 058	37,8
Permaneceu com o novo inalador												
Sim	5015	95,7	22 135	94,2	47 486	94,4	48 795	94,5	3042	93,4	65 947	94,5
Não	227	4,3	1353	5,8	2803	5,6	2864	5,5	215	6,6	3865	5,5

* Outro incluiu um LAMA, um antagonista do recetor leucotrieno ou uma teofilina de libertação prolongada.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; IPS, inalador de pó seco; CG, clínica geral; HES, *Hospital Episode Statistics*; ICS, corticosteroide inalável; LABA, beta-agonista de longa duração; LAMA, antagonista muscarínico de longa duração; MDI, inalador de dose calibrada; SCCS, série de casos autocontrolada.

Quadro 2 Rácios de taxa de incidência ajustados à idade (IRR) das agudizações no período de 3 meses depois de uma troca de inalador de marca para genérico comparativamente a períodos estáveis

	Doentes (N)	Agudizações durante o período de risco	Agudizações durante o período de controlo	IRR	IC 95%	
Período de risco de 3 meses	1719	168	1483	0,75	0,64 a 0,88	
Associação variável pode ser modificada por	Doentes (N)	Agudizações durante o período de risco	Agudizações durante o período de controlo	IRR	IC 95%	Valor-p
Doença						0,09
DPOC	332	41	332	0,78	0,57 a 1,09	
Asma	1151	127	1151	0,74	0,61 a 0,89	
Género						0,22
Masculino	809	88	693	0,85	0,68 a 1,06	
Feminino	910	80	790	0,67	0,53 a 0,84	
Classe de medicamentos trocada						0,12
ICS	363	35	314	0,76	0,53 a 1,07	
LABA	182	18	160	0,77	0,47 a 1,27	
LABA-ICS	826	67	722	0,61	0,48 a 0,78	
LAMA	348	48	287	1,10	0,80 a 1,48	
Troca entre MDI e IPS						0,61
Sim	311	263	121	0,85	0,60 a 1,22	
Não	1239	34	1074	0,75	0,62 a 0,90	
Verificação do inalador no ano anterior						0,22
Sim	606	535	117	0,64	0,47 a 0,85	
Não	1113	948	51	0,81	0,67 a 0,99	

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; IPS, inalador de pó seco; ICS, corticosteroides inalável; LABA, beta-agonista de longa duração; LAMA, antagonista muscarínico de longa duração; MDI, inalador de dose calibrada.

AUC, área sob a curva; FEV₁, volume expirado forçado em um segundo; FVC, capacidade vital forçada; mMRC, score modificado Medical Research Council.

2001 (Becotide, um ICS progressivamente suprimido), em 2007/2008 (clorofluorcarbonos, MDI progressivamente suprimido) e de 2014 em diante (inaladores LAMA e combinados LABA-ICS).

Coortes SCCS eram semelhantes aos utilizadores regulares de inaladores

Dos que realizaram uma troca de inaladores não clínica, 5242 doentes cumpriam os critérios de elegibilidade para a coorte SCCS de agudização, 50 289 para a coorte SCCS de consultas, 51 659 para a coorte SCCS de eventos respiratórios e 3258 para a coorte SCCS de eventos medicamentosos adversos (figura 2). Em termos de características, as quatro coortes SCCS foram amplamente semelhantes às populações das quais derivaram no quadro 1). As coortes SCCS eram igualmente semelhantes à muito maior população de utilizadores regulares de inaladores (quadro suplementar online 3). As coortes SCCS eram equivalentes em termos de inaladores prescritos, frequência da verificação da técnica de utilização do inalador (cerca de 40%) e proporção de doentes a passar por eventos medicamentosos adversos (cerca de 2%) (quadro 1), com exceção da coorte de eventos medicamentosos adversos, como seria de esperar.

A maior parte das trocas de inaladores ocorreram com ICS e LABA-ICS. Cerca de 90% foram entre medicamentos idênticos (quadro 1), cerca de três quartos entre o mesmo tipo de aparelho e cerca de 80% entre aparelhos genéricos e de marca. Cerca de 95% dos doentes mantiveram o inalador para o qual foram trocados.

Impacto para a saúde da mudança de inaladores não clínica

Os IRR de uma agudização foram significativamente mais reduzidos depois da troca (marca para genérico: IRR bruto=0,74, 95% IC 0,63 a 0,87, IRR ajustado à idade=0,75, 95% IC 0,64 a 0,88; todas as restantes trocas: IRR bruto=0,78, 95% IC 0,70 a 0,87, ajustado à idade=0,79, 95% IC 0,71 a 0,88). As diferenças nas características dos doentes ou as diferenças nos fatores medidos relacionados com os inaladores não modificaram significativamente a taxa de agudizações. Estas características consistiam em diferenças na condição dos doentes (DPOC/asma), género, classe terapêutica (ICS, LABA-ICS, LABA, LAMA), troca de aparelhos (MDI/IPS) e verificação da técnica de utilização do inalador (LRT $p>0,05$, quadros 2 e 3). As taxas de agudização não foram significativamente diferentes em cada mês consecutivo dos 3 meses após a troca de inalador ($p<0,05$, qua-

droso suplementares online 4 e 5). Uma análise de sensibilidade incluindo os doentes que faleceram (N=80) revelou diferenças negligenciáveis nos IRR.

Não se observou qualquer associação significativa entre a taxa de consultas e a troca (IRR ajustado à idade=1,00, 95% IC 0,99 a 1,01; quadro 4). Observou-se uma redução muito ligeira nos eventos respiratórios (IRR ajustado à idade=0,96, 95% IC 0,94 a 0,97). Observou-se uma redução muito ligeira entre a taxa de consultas e a troca (IRR ajustado à idade=1,05, 95% IC 0,96 a 1,15); o risco diminuiu a cada mês consecutivo durante o período de risco de 3 meses (quadro suplementar online 6).

A análise de controlo negativo não encontrou quaisquer efeitos sobre as agudizações (IRR ajustado à idade=0,99, 95% IC 0,96 a 1,02).

Impacto da troca sobre a adesão

A adesão ao inalador melhorou depois da troca de inalador. A média MPR (IQR) durante os 12 meses pré-troca de inalador foi de 54,8% (39,1–78,2), comparativamente a 62,6% pós-troca de inalador (47,0–93,9) ($p<0,001$). A adesão pós-troca de inalador não foi diferente no caso dos doentes que mudaram no dia de uma consulta de clínica geral ou dos que não mudaram nesse dia (média MPR=62,6%, $p>0,05$).

Potencial redução de custos da troca para inaladores mais baratos

Na coorte SCCS de agudização, 1184 das 5242 trocas (23%) podiam ter sido efetuadas para um produto genérico equivalente mais barato em 2017. Tal poderia ter poupado uma estimativa de £14 308 ou representado uma redução de custos anual de cerca de £172 000 (presumindo a prescrição de um inalador por mês) (quadro suplementar online 7). Na mesma coorte, 2125 das 5242 trocas (41%) podiam ter sido efetuadas para um produto de marca bioequivalente mais barato (mesma classe terapêutica e dose bioequivalente, embora o medicamento pudesse variar). Tal poderia ter poupado uma estimativa de £28 231 ou representado uma redução de custos anual de cerca de £339 000 (quadro suplementar online 8).

Na coorte total de 665 105 utilizadores regulares de inaladores, estava disponível um inalador genérico equivalente alternativo mais barato em 28% das prescrições (LABA-ICS ou LAMA) em 2016; trocar para estes poderia ter poupado aproximadamente £1,97 milhões. Poderiam ter sido poupados uma estimativa de £4,1 milhões adicionais se todos os inaladores

Quadro 3 Rácios de taxa de incidência ajustados à idade (IRR) das agudizações no período de risco, comparativamente a períodos estáveis, depois da troca de inalador (entre marcas, entre genéricos ou de genérico para marca)

	Doentes (N)	Agudizações durante o período de risco	Agudizações durante o período de controlo	IRR	IC 95%	
Período de risco de 3 meses	3523	362			0,71 a 0,88	
Associação variável pode ser modificada por	Doentes (N)	Agudizações durante o período de risco	Agudizações durante o período de controlo	IRR	IC 95%	Valor-p
Doença						0,09
DPOC	625	55	534	0,64	0,48 a 0,85	
Asma	2898	307	2446	0,82	0,73 a 0,93	
Gênero						0,48
Masculino	1568	155	1338	0,75	0,63 a 0,89	
Feminino	1955	207	1642	0,82	0,71 a 0,95	
Classe de medicamentos trocada						0,20
ICS	1801	200	1522	0,87	0,75 a 1,00	
LABA	195	18	170	0,73	0,45 a 1,20	
LABA-ICS	1024	97	860	0,72	0,58 a 0,89	
LAMA	503	47	428	0,70	0,52 a 0,95	
Troca: genérico/marca						0,35
Genérico para marca	274	247	2071	0,78	0,68 a 0,89	
Entre genéricos	2433	23	236	0,61	0,39 a 0,94	
Entre marcas	816	92	673	0,87	0,70 a 1,09	
Troca entre MDI e IPS						0,11
Sim	918	76	786	0,64	0,50 a 0,81	
Não	1617	175	1354	0,83	0,71 a 0,97	
Verificação do inalador no ano anterior						0,89
Sim	1397	34	276	0,80	0,56 a 1,13	
Não	2129	328	2704	0,79	0,70 a 0,88	

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; IPS, inalador de pó seco; ICS, corticosteroides inalável; LABA, beta-agonista de longa duração; LAMA, antagonista muscarínico de longa duração; MDI, inalador de dose calibrada

fossem trocados por produtos bioequivalentes mais baratos (incluindo produtos genéricos ou de marca), presumindo que a troca para um produto alternativo seria adequada a todos os doentes. O CPRD representa pelo menos 5% da população do Reino Unido. Extrapolar os nossos achados significa que, ao implementar a troca por todo o Reino Unido, trocar para um produto bioequivalente mais barato disponível (genérico ou de marca), poderia ter poupado ao SNS aproximadamente £112 milhões (1,5% dos custos de prescrição anuais primários totais).

DISCUSSÃO

Principais achados

A partir deste estudo com mais de 0,65 milhões de doentes com asma e pouco menos de 0,2 milhões de doentes com DPOC, constatou-se que a troca de inaladores por motivos financeiros era incomum, em conformidade com o único outro estudo nacionalmente representativo quanto à troca de inaladores.⁷ O aumento de trocas de inaladores genéricos para inaladores de marca deve-se à crescente disponibilização de inaladores de marca mais baratos no Reino Unido. Em 2017, o LABA-ICS mais barato era um inalador de marca. Concluímos que a troca reduzia ligeiramente o risco de agudização. Este risco não era significativamente afetado pela idade, gênero, tipo de doença respiratória do doente, se a troca era realizada entre aparelhos MDI/IPS ou não, se o doente realizou uma verificação documentada ao inalador nesse ano ou se a classe de medicamentos foi alterada. Cerca de 95% dos doentes manteve o inalador para o qual trocou. Curiosamente, a adesão para o inalador trocado foi significativamente mais elevada do que a adesão ao seu equivalente pré-troca. Tal poderá explicar parcialmente a redução observada na agudização, dado que, embora o estudo não tivesse o intuito de medir a adesão como resultado primário, o aumento foi apenas ligeiramente menor do que aquela

que é considerada a diferença clinicamente importante mínima de 10%.³⁰ Análises posteriores a mais de 50 000 doentes revelaram que a troca de inaladores não clínica não afetou a taxa de consultas de clínica geral, mas diminuiu ligeiramente a taxa de eventos respiratórios não específicos (incluindo sintomas) e aumentou ligeiramente a taxa de eventos medicamentosos adversos. No entanto, estes efeitos não foram estatisticamente significativos. No geral, esta prática clínica parece ocorrer com pouca frequência no Reino Unido. A análise de custos estimou que poderiam ser alcançadas reduções significativas dos custos com a troca dos inaladores populares dispendiosos por bioequivalentes (genéricos ou de marca) mais baratos.

Uma razão defendida com menor frequência, mas sem dúvida importante para a troca de um inalador, é a redução do grande impacto ambiental produzido pelos inaladores MDI.³¹ Estima-se que os inaladores de hidrofluorocarbóos contribuam para 4% de toda a pegada de carbono do SNS, estando os MDI identificados como «ponto de elevada emissão de carbono» no SNS.³² Acredita-se que trocar de um MDI para um IPS pode diminuir a pegada de carbono em 18 vezes.³¹ Criteriosamente, as nossas observações sugerem que apenas um terço dos inaladores prescritos para os doentes de asma e metade dos prescritos para os doentes de DPOC são IPS. No entanto, a troca entre MDI e IPS não parece ter tido impacto sobre as agudizações, os eventos medicamentosos adversos ou os eventos respiratórios.

Comparação com estudos anteriores

Têm sido realizados poucos estudos no mundo real que abordem a alteração da terapia de inalador por medicamentos e doses equivalentes. Um pequeno estudo acerca da asma no Reino Unido, entre 1993–2003, olhou para a troca de ICS de 824 doentes ao nível dos consultórios de clínica geral mas não a um nível individual. Não foram observadas alterações quanto

Quadro 4 Rácios de taxa de incidência (IRR) das consultas de clínica geral, eventos respiratórios e eventos medicamentosos adversos no período de risco comparativamente a períodos estáveis

Evento	Doentes (N)	Número de eventos no período de risco de 3 meses	Número de eventos no período de controlo	IRR	95% IC
Consulta clínica geral	50 289	143 602	926 991	1,00	0,99 a 1,01
Respiratório não específico	51 659	27 772	187 618	0,96	0,94 a 0,97
Medicamentoso adverso	3258	573	3520	1,06	0,97 a 1,15

As trocas podem ser de marca para genérico, entre marcas, entre genéricos ou de genérico para marca.

às agudizações.¹¹ Um outro estudo no Reino Unido, considerou 979 doentes com asma que trocavam de um qualquer ICS para um inalador em particular, sendo que o motivo da troca não foi indicado e pode ter sido clínico. Não foram detetados agravamentos ao nível dos resultados clínicos.⁸ Um estudo observacional mais recente, levado a cabo no Reino Unido, abordou a troca entre um inalador LABA-ICS comumente utilizado e um inalador mais barato por parte de 382 doentes com asma.¹⁰ Embora os medicamentos do produto fossem diferentes, o estudo detetou um declínio nas agudizações, uma melhoria no controlo da asma e uma redução nos custos dos cuidados de saúde. Contudo, o motivo para as trocas não foi descrito e, tendo em conta a conceção do estudo, pode ter estado sujeito a confusão por indicação. Um estudo holandês de grandes dimensões, que incluiu 70 053 doentes, investigou a adesão à medicação por inalador depois da troca para produtos genéricos. Este estudo concluiu que houve uma aumento na adesão dos doentes que passaram de um inalador de marca para um genérico.⁷ Os nossos achados no que diz respeito aos níveis de adesão estão igualmente em linha com os estudos anteriores.⁷ As provas são ainda mais escassas no caso dos doentes com DPOC,¹⁵ existindo apenas um pequeno estudo observacional retrospectivo japonês de 57 doentes que trocaram entre determinados inaladores LAMA.⁹ Nenhum destes estudos abordava de um modo abrangente o impacto geral da troca não clínica do inalador nem examinava diretamente o impacto da troca de um inalador de marca para um genérico.

Pontos fortes e pontos fracos do estudo

Uma vantagem foi a utilização de dados retirados do mundo real, ao passo que, na maioria dos testes, a técnica de utilização do inalador é otimizada e a adesão incentivadas. As coortes SCCS eram semelhantes à grande população nacionalmente representativa de onde provieram. Como tal, estes dois aspetos garantiram resultados que podem ser generalizados ao Reino Unido e outras populações semelhantes. No entanto, é igualmente provável que a maioria dos doentes só tenha realizado a mudança caso os seus médicos tenham considerado que a mesma era adequada, pelo que os resultados só poderão ser generalizados a doentes com estas características. A troca também pode ter melhorado a adesão e/ou técnica de utilização do inalador se o médico de clínica geral ou o farmacêutico do doente tiverem prestado formação no momento da troca.

Outra vantagem consiste no facto de a conceção SCCS ser menos dada a variáveis e estatisticamente mais eficiente do que as conceções de coortes tradicionais. Para impedir a violação dos pressupostos SCCS, apenas na coorte de agudização, foi definido um critério de elegibilidade correspondente a um período de 12 meses sem agudizações antes do período de observação. Tal pode ter reduzido a possibilidade de realizar generalizações (dado que o doente tem de passar 1 ano sem episódios de agudização), mas a coorte SCCS de agudização era muito semelhante à população de referência e as análises dos três outros resultados, que não tinham esta estipulação de elegibilidade, mostraram conclusões comparáveis. É igualmente possível que o efeito da troca dos inaladores tenha tido um efeito mais curto ou mais prolongado do que os 3 meses. No entanto, tal teria apenas subestimado o risco relativo. Embora a qualidade dos dados relativos às prescrições fosse elevada, não sabemos se a prescrição foi levantada ou usada. No entanto, um número muito baixo não permaneceu na nova prescrição (o que sugere que a medicação foi dispensada). Os eventos respiratórios e medicamentosos adversos medidos foram apenas os registados, sendo possível que alguns não o tenham sido. Caso uma tal falha no registo tenha, de igual modo, ocorrido durante o acompanhamento, isso terá conduzido apenas a uma redução da força e não a uma estimativa enviesada. Não foram incluídas como resultados as pequenas

agudizações, dado que isolá-las dos dados não teria sido exato. No entanto, a avaliação das alterações dos sintomas, deveriam ter identificado efeitos clínicos menores. As potenciais reduções de custos dependem do pressuposto de que todos os doentes eram adequados, mas reconhecemos que tal é pouco provável dado que nem todos os aparelhos são adequados a todos. A análise de custos não teve em conta reduções de custos com a redução das agudizações. Desde 2016, é possível que a prevalência da troca se tenha alterado, embora tal não afete as estimativas de efeitos da troca.

Implicações destas conclusões

O tratamento com inaladores combinados tem vindo a aumentar. Uma vez que estes estão entre os produtos mais dispendiosos, tal promoverá a continuação da escalada de gastos respiratórios. As nossas conclusões sugerem que a troca de inaladores por motivos financeiros ocorre pouco frequentemente. Tal deve-se, provavelmente, à renitência dos médicos, associada a preocupações com a possibilidade de que a troca seja prejudicial para a saúde do doente. Esta apreensão tem sido debatida em várias críticas e questionários preenchidos por médicos de toda a Europa acreditam que os inaladores não são permutáveis.^{12–18,34–36} Reconfortantemente, mostrámos aqui que as agudizações, os sintomas respiratórios e os eventos medicamentosos adversos não aumentaram. De facto, apenas 5% dos doentes não mantiveram o novo inalador. Propomos que a diminuição temporária nas agudizações pode estar relacionada com um aumento temporário na adesão aos inaladores, devido a uma consciência da medicação intensificada ou relacionada com a discussão da adesão por altura da troca do inalador. Podem, igualmente, ter existido, previsível e imprevisivelmente, motivos pelos quais a troca de inaladores foi um sucesso junto destes doentes, mas os parâmetros que conseguimos analisar não revelaram quaisquer características influentes. São, como tal, necessários mais estudos para determinar os fatores que asseguraram um resultado de sucesso e quais os doentes e circunstâncias inadequados.

Estas conclusões têm implicações importantes e podem ajudar a informar a política nacional. Sugerem que a troca de inaladores é segura, se implementada corretamente (o que deve incluir a adequada seleção de doentes e realçar a importância de garantir a educação relativa aos inaladores), e pode ajudar a redirecionar o orçamento dos cuidados de saúde respiratórios para usos mais eficazes.

Contribuições Todos os autores forneceram contribuições substanciais ao trabalho. CIB, ID, LS e JKQ elaboraram o estudo. CIB analisou, interpretou os dados e produziu rascunhos de manuscritos. ID, JO e GA forneceram informações específicas para a análise e interpretação. Todos os autores reviram e editaram o manuscrito. Todos ficaram satisfeitos com a versão final e a aprovaram para envio para publicação.

Financiamento Esta pesquisa não recebeu doações específicas de nenhuma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesses CIB relata subsídios da MRC, AsthmaUK, Chiesi e AstraZeneca fora do trabalho enviado. O ID reporta subsídios da GSK e da Indústria Farmacêutica Britânica fora do trabalho enviado. JO não tem nada a divulgar. GA relata taxas pessoais da AstraZeneca, BI, Chiesi, GSK, Pfizer, Napp, Novartis e Teva fora do trabalho enviado. LS relata subsídios da Wellcome, MRC, NIHR, GSK, BHF e Diabetes UK fora do trabalho enviado; relata taxas pessoais e é administrador da British Heart Foundation. O JKQ reporta subsídios da The Health Foundation, MRC, British Lung Foundation, GSK, subsídios e honorários pessoais da BI, subsídios e honorários pessoais da AstraZeneca, Chiesi, GSK, BI, AZ, Teva, Bayer, IQVIA e Insmmed; honorários pessoais da Chiesi, GSK, BI, AZ, Teva, Bayer e Insmmed.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética O protocolo para esta pesquisa foi aprovado pelo Comité Consultivo Científico Independente (ISAC) para MHRA Database Research (protocolo número 17_090RAR) e o protocolo aprovado foi disponibilizado ao periódico e aos revisores durante a revisão por pares. A aprovação ética genérica para pesquisa observacional usando CPRD com aprovação do ISAC foi concedida por um Comité de Ética em Pesquisa da Health Research Authority (HRA) (East Midlands — Derby, número de referência REC 05 / MRE04 / 87).

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

Declaração de disponibilidade de dados Os dados podem ser obtidos de terceiros e não estão disponíveis ao público.

ORCID ID

Jennifer K Quint <http://orcid.org/0000-0003-0149-4869>

REFERÊNCIAS

- Snell N, Strachan D, Hubbard R, et al. S32 E epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the uk: findings from the british lung foundation's 'respiratory health of the nation' project. *Thorax* 2016;71(Suppl 3):A20.1–A20.

2. National Institute for Health and Care Excellence. Quality standard for asthma, 2013.
3. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491–501.
4. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L, et al. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;20.
5. Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219–23.
6. Travers J, Marsh S, Caldwell B, et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med* 2007;101:1313–20.
7. Engelkes M, van Blijderven JC, Overbeek JA, et al. Brand and generic use of inhalation medication and frequency of switching in children and adults: a population-based cohort study. *J Asthma* 2018;55:1086–94.
8. Price D, Thomas V, von Ziegenweid J, et al. Switching patients from other inhaled corticosteroid devices to the Easyhaler®: historical, matched-cohort study of real-life asthma patients. *J Asthma Allergy* 2014;7:31–51.
9. Hanada S, Wada S, Ohno T, et al. Questionnaire on switching from the tiotropium HandiHaler to the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: changes in handling and preferences immediately and several years after the switch. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:69–77.
10. Price D, Small I, Haughney J, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclometasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim Care Respir J* 2013;22:439–48.
11. Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009;9:1.
12. Lavorini F, Ninane V, Haughney J, et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10:1597–602.
13. Price D. Do healthcare professionals think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract* 2005;59(Suppl 149):26–9.
14. Capstick T, Khachi H, Murphy A, et al. Generic prescribing is not appropriate for inhaled drugs. *Pharm J* 2015;294.
15. Braidó F, Lavorini F, Blasi F, et al. Switching treatments in COPD: implications for costs and treatment adherence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2601–8.
16. Booker R. Do patients think that dry powder inhalers can be used interchangeably? *Int J Clin Pract* 2005;59(Suppl. 1):30–2.
17. Björner L. The importance of continuity in inhaler device choice for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2014;88:346–52.
18. Björnsdóttir US, Gizuráson S, Sabale U. Potential negative consequences of nonconsented switch of inhaled medications and devices in asthma patients. *Int J Clin Pract* 2013;67:904–10.
19. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: clinical practice research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827–36.
20. Shin J-Y, Roughead EE, Park B-J, et al. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ* 2016;353.
21. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Respiratory infections as vascular triggers: self-controlled case series analysis of linked Scottish data. *Lancet* 2017;389.
22. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after Laboratory-Confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345–53.
23. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768–97.
24. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ* 2016;354.
25. Nissen F, Morales DR, Mullerova H, et al. Validation of asthma recording in the clinical practice research Datalink (CPRD). *BMJ Open* 2017;7:e017474.
26. Quint JK, Müllerova H, DiSantostefano RL, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the clinical practice research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open* 2014;4:e005540.
27. Rothnie KJ, Müllerová H, Hurst JR, et al. Validation of the recording of acute exacerbations of COPD in UK primary care electronic healthcare records. *PLoS One* 2016;11:e0151357.
28. Rothnie KJ, Müllerová H, Thomas SL, et al. Recording of hospitalizations for acute exacerbations of COPD in UK electronic health care records. *Clin Epidemiol* 2016;8:771–82.
29. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73:313–20.
30. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006;40:1280–8.
31. H illman T, Mortimer F, Hopkinson NS. Inhaled drugs and global warming: time to shift to dry powder inhalers. *BMJ* 2013;346:f3359.
32. . UK Progress on reducing F-gas Emissions - Environmental Audit Committee - House of Commons. Parliamentary Business; 2018.
33. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. *Eur Respir J* 2015;45:396–407.
34. Williams AE, Chrystyn H. Survey of pharmacists' attitudes towards interchangeable use of dry powder inhalers. *Pharm World Sci* 2007;29:221–7.
35. Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ* 2018;361:k1180.
36. Doyle S, Lloyd A, Williams A, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Respir J* 2010;19:131–9.

“What authors say about our submission process

“Excellent submission process, simple and smooth”

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

Publish your research with us

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

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



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



Fast and streamlined submission process



Extremely competitive review and publication time



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



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



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

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

BMJ

Urbanização e asma em países de baixo e médio rendimentos: uma análise sistemática das diferenças entre meios urbanos e rurais na prevalência da asma

Alejandro Rodriguez,^{1,2,3} Elizabeth Brickley,¹ Laura Rodrigues,¹ Rebecca Alice Normansell,⁴ Mauricio Barreto,^{5,6} Philip J Cooper^{2,3,7}

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o *journal online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211793>).

¹Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

²Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y la Vida, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador

³Fundación Ecuatoriana para la Investigación en Salud, Quito, Ecuador

⁴Population Health Research Institute, London, UK

⁵Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil

⁶Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS), FIOCRUZ, Salvador, Brazil

⁷Institute of Infection and Immunity, St George's University of London, London, UK

Correspondência para

Alejandro Rodriguez, Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y la Vida, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Pichincha, Ecuador; rrodriguez@uide.edu.ec

Recebido a 10 de março de 2018
Revisto a 20 de março de 2019
Aceite a 24 de abril de 2019
Publicado inicialmente *online* a 5 de julho de 2019



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213319>



© 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: Rodriguez A, Brickley E, Rodrigues L, et al. Thorax 2019;74:1020–1030.

RESUMO

Contexto A urbanização tem vindo a ser associada a diferenças temporais e geográficas na prevalência da asma em países de baixo e médio rendimentos (LMIC). No entanto, pouco se sabe acerca dos mecanismos através dos quais a urbanização e a asma estão associadas, o que talvez se explique pelas abordagens metodológicas usadas para avaliar a relação entre urbanização e asma.

Objetivo Esta análise avaliou o modo como os estudos epidemiológicos avaliaram a relação entre asma e urbanização nos LMIC e explorou as diferenças entre os meios rural/urbano na prevalência da asma.

Métodos Foram avaliados os estudos da asma que compararam áreas urbanas/rurais, que compararam cidades e que examinaram a variação intraurbana para aferir da sua elegibilidade. As publicações incluídas foram avaliadas tendo em conta a qualidade metodológica e as OR aglomeradas foram calculadas de modo a indicar o nível de asma em áreas urbanas, excluindo áreas rurais.

Resultados Foram incluídos na nossa análise 70 artigos. Sessenta e três comparavam a prevalência da asma entre áreas urbanas e rurais, cinco comparavam a prevalência da asma entre cidades e dois examinavam a variação intraurbana da prevalência. A residência urbana estava associada a uma prevalência mais elevada de asma, independentemente da definição: OR presença de respiração asmática: 1,46 (95% IC: 1,22 a 1,74), OR diagnóstico médico: 1,89 (95% IC: 1,47 a 2,41), OR respiração asmática ocasional: 1,44 (95% IC: 1,15 a 1,81), OR asma autorrelatada: 1,77 (95% IC: 1,33 a 2,35), OR questionário de asma: 1,52 (95% IC: 1,06 a 2,16) e OR desafio de exercício: 1,96 (95% IC: 1,32 a 2,91).

Conclusões A maior parte das evidências relativas à relação entre urbanização e asma nos LMIC provém de estudos que comparam as áreas urbanas e rurais. Estes estudos tendem a demonstrar uma maior prevalência da asma nas populações urbanas quando comparadas com as rurais. No entanto, estes estudos foram incapazes de identificar quais as características específicas do processo de urbanização que poderão ser responsáveis. É necessária uma abordagem destinada a compreender as diferentes dimensões da urbanização, usando indicadores de agregado familiar e individuais contextuais, para compreender melhor como a urbanização afeta a asma.

Número de registro PROSPERO
CRD42017064470.

INTRODUÇÃO

A prevalência da asma e de distúrbios alérgicos relacionados (DAD) tem vindo a aumentar durante as últimas quatro décadas.¹ No entanto,

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Os efeitos da urbanização na prevalência da asma nos países de rendimentos baixos e médios (LMIC).

Que conclusão foi alcançada?

► A prevalência da asma é maior nas populações urbanas do que nas populações rurais dos LMIC, mas os mecanismos através dos quais a urbanização afeta a asma não são claros, o que talvez seja explicado pelos métodos usados para medir a urbanização.

Porque vale a pena ler este artigo?

► A nossa análise sistemática oferece evidências de que a residência urbana e a urbanização são importantes determinadores da prevalência da asma embora tais estudos, até à data, tenham usado abordagens metodológicas desadequadas para identificar os fatores causais envolvidos.

evidências recentes indicam que a prevalência pode ter alcançado um planalto nos países de elevado rendimento (HIC) com uma elevada prevalência, mas continua a aumentar nos LMIC de baixa prevalência, em especial entre as populações urbanas.^{2,3} Os fatores subjacentes a estas tendências temporais e geográficas na prevalência da asma são mal compreendidos, mas é provável que reflitam uma complexa inter-relação da biologia, do ambiente e de fatores históricos.⁴

Tem sido avançada a hipótese de que o processo de urbanização possa ser, em parte, responsável pelas variações temporais e geográficas na prevalência da asma tanto nos HIC como nos LMIC.^{5–7} Esta hipótese tem sido suportada, acima de tudo, por três observações. Primeiro, os estudos acerca da respiração asmática ou da asma em diferentes regiões do mundo mostraram de forma regular uma prevalência mais baixa da asma nos aglomerados rurais quando comparados com as cidades.^{5,8,9} Segundo, a baixa prevalência da asma em áreas rurais tem sido explicada pela possível proteção oferecida pelas exposições rurais tradicionais como a agricultura.^{6,7} No entanto, estudos recentes revelaram que os distúrbios alérgicos podem estar a aumentar nas áreas rurais, reduzindo o fosso

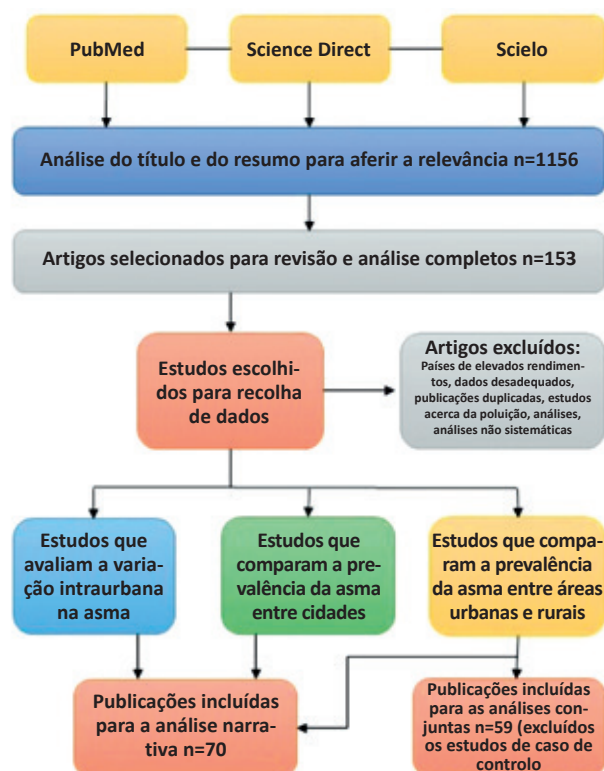


Figura 1 Gráfico do processo de seleção das publicações.

urbano–rural na prevalência da asma.^{10–12} Terceiro, as exposições relacionadas com alterações ambientais e estilo de vida que têm a sua origem no processo de urbanização foram identificadas como fatores de risco para a asma, incluindo alterações dietéticas, sedentarismo, reduções em infecções infantis, famílias mais pequenas, utilização de antibióticos, população ambiental e migração.^{6,13}

Os estudos epidemiológicos forneceram informação preciosa acerca da relação entre a urbanização e a asma mediante a utilização de diversos métodos e indicadores de urbanismo. No entanto, os estudos que avaliam os efeitos da urbanização sobre a asma são complexos e enfrentam diversas limitações metodológicas. Em primeiro lugar, não existe uma definição padrão de urbanização. A urbanização é um processo altamente complexo que afeta todos os níveis da atividade humana e não existe uma definição simples que possa descrever plenamente a natureza multidimensional deste processo.¹⁴ Segundo, não existe uma definição universalmente aceite do que constitui uma área urbana. Diferentes países utilizam definições diferentes para as áreas urbanas, baseadas acima de tudo nas características demográficas, políticas ou económicas das suas populações.¹⁵ Terceiro, não existe uma definição acordada de asma para efeitos de pesquisa, pelo que estudos diferentes utilizam definições diferentes, como diagnóstico médico, presença de sintomas clínicos ou hipersensibilidade brônquica.^{16,17}

Nos LMIC, as características e os mecanismos específicos pelos quais a urbanização afeta a asma não são claros. Parte deste problema poderá residir nos métodos utilizados pelos estudos da asma que avaliam os efeitos da urbanização sobre a asma. O objetivo desta análise sistemática é oferecer uma panorâmica geral de como os estudos epidemiológicos avaliaram a relação entre a prevalência da asma e a urbanização nos LMIC.

Nesta análise, abordámos os objetivos de investigação que se seguem:

1. Examinar os métodos usados para avaliar os efeitos da urbanização sobre a asma.
2. Examinar as diferenças rural/urbano na prevalência da asma.

MÉTODOS

Desenho

Realizámos uma revisão sistemática da literatura científica de modo a identificar os estudos que avaliaram a relação entre a asma e a urbanização nos LMIC, seguindo as diretrizes definidas no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.¹⁸

Critérios de inclusão

População e contexto

Indivíduos de todas as idades que habitam em áreas urbanas ou rurais dos LMIC. Excluímos as populações que viviam nos HIC. Os LMIC foram definidos utilizando a lista de países do Banco Mundial (<https://datahelpdesk.worldbank.org>) tendo em conta o ano em que cada um dos estudos foi conduzido.

Desenho dos estudos

Estudos transversais, com caso de controlo, de coorte e ecológicos. Excluímos os estudos de intervenção, experimentais e genéticos. Foram igualmente excluídos os estudos aos quais faltavam dados essenciais para calcular os OR.

Exposição

Áreas urbanas ou ambientes urbanos definidos por indicadores demográficos, socioeconómicos, administrativos ou outros associados ao processo de urbanização. Excluímos os estudos que avaliavam os efeitos da poluição do ar sobre a asma.

Outcomes

A prevalência da asma medida por respiração asmática/asma nos últimos 12 meses, sintomas clínicos, diagnóstico do médico, dados de questionários e testes de função pulmonar.

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa da literatura nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo em fevereiro de 2017 (figura suplementar online 1). Para incluir todas as evidências disponíveis foram igualmente avaliadas análises passadas, cartas ao editor e publicações que debatiam a relação entre a urbanização e a asma. Além disso, não foram impostas restrições relativas à dimensão da amostra, idade, sexo e data de publicação. Foram incluídos na pesquisa artigos em inglês, espanhol e português. O processo de pesquisa foi concluído em julho de 2017.

Seleção de publicações e processo de recolha

As publicações foram agrupadas segundo três métodos: (a) estudos que compararam a prevalência da asma entre áreas rurais e urbanas, (b) estudos que compararam a prevalência de asma entre cidades do mesmo país ou entre países e (c) estudos que examinaram variações na prevalência da asma dentro das cidades.¹⁹ Os títulos e os resumos dos artigos identificados na pesquisa inicial foram analisados por AR. Os documentos completos foram recolhidos e classificados de acordo com as categorias já referidas. Os textos recolhidos foram avaliados por dois revisores (AR e PC) e a decisão final quanto à sua inclusão ou exclusão teve por base os critérios anteriormente delineados. Em caso de dúvida ou incerteza, foi consultado um terceiro autor (LR). As análises não sistemáticas e as cartas ao editor foram incluídas de modo a garantir apenas uma panorâmica geral do tópico e uma fonte de referência e não forneceram dados primários. É apresentado um gráfico do processo de seleção na figura 1.

Recolha de dados

Foi concebida uma base de dados funcional utilizando o SPSS V.20, incluindo características relevantes das publicações: nome do(s) autor(es), título, ano de publicação, país, região, produto interno bruto, desenho do estudo, abordagem do estudo, des-

criação da área, faixa etária, dimensão da amostra, indicadores de urbanização, definição de área urbana, definição de asma, prevalência de asma urbana–rural, OR não ajustado e valor-p para a diferença urbana–rural. No caso de estudos que usavam mais de uma categoria para os ambientes urbanos ou rurais (por exemplo, urbano e periurbano, ou rural e perirrural), as categorias foram agrupadas na sua área urbana ou rural, conforme adequado.

Avaliação da qualidade do estudo

A qualidade do estudo foi avaliada utilizando as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*,²⁰ e *Critical Appraisal of Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem*.²¹ Foram considerados sete critérios (descrição do ambiente, descrição da população, método de amostra, dimensão da amostra, definição urbana, definição de asma e taxa de resposta adequada) para classificar a qualidade do estudo como elevada, média ou reduzida. Os estudos de qualidade elevada eram os que ofereciam informação completa para estes critérios, ao passo que aos estudos de qualidade média faltavam informações para um dos critérios. Os estudos para os quais faltavam informação para mais de um critério foram considerados de qualidade reduzida.

Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva tendo por base as características relevantes das publicações incluídas. No caso dos estudos transversais que comparavam áreas urbanas e rurais, foram usados diagramas de árvore e OR ajustados para explorar a associação entre a prevalência da asma e a área de residência. Devido ao elevado grau de heterogeneidade, os estudos foram analisados por definição de asma. Foi estimado um OR conjunto, único e descritivo (com IC 95%) para cada definição utilizando um modelo de efeitos aleatórios como síntese da informação disponível. Os resultados dos estudos individuais foram registados no Cochrane Collaboration Review Manager V.5 e analisados usando o Metaview V.5. O teste I² foi usado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Foram usados diagramas de funil para detetar vieses ou heterogeneidade sistemática por grupos de definição de asma.

RESULTADOS

Pesquisa da literatura

Dos 1156 títulos e resumos identificados para analisar a sua elegibilidade nas três bases de dados, foram escolhidos 153 artigos para uma análise do texto integral. Depois da análise destes textos completos, 70 artigos cumpriam os nossos critérios de inclusão (figura 1). Encontrámos dos manuscritos com informação acerca de dois localizações na mesma publicação,^{22,23} e duas publicações que comparavam estudos acerca da asma na mesma localização, mas em dois momentos diferentes.^{10,11} Estes artigos foram incluídos na nossa análise considerando cada localização (sondagem) como um estudo independente. Identificámos onze estudos acerca da asma que utilizavam várias categorias para definir o urbano e o rural — estes foram recategorizados numa classificação dicotoma urbano *versus* rural para inclusão (quadro suplementar online 1).^{10,24–33} Embora não tenhamos considerado os artigos de análise não-sistemática para extração de dados, foram identificados onze artigos de análise não-sistemática que abordavam a relação entre urbanização e asma nos LMIC na pesquisa da literatura.^{5,7,8,34–42} Foram excluídos 83 artigos porque foram conduzidos nos HIC, tinham falta de dados para estimar OR e correspondiam a publicações duplicadas.

Análise narrativa

Setenta artigos publicados entre 1979 e 2017 cumpriram os critérios de inclusão (quadro 1). Sessenta e três publicações compararam a prevalência da asma entre áreas urbanas ou

Quadro 1 Características das publicações incluídas na análise sistemática

Variáveis e categorias	n (%)
Abordagem do estudo	
Comparação de áreas urbanas e rurais	59 (89)
Comparação de cidades ou povoados	5 (8)
Comparação da variação intraurbana	2 (3)
Região	
Ásia	22 (33)
África	22 (33)
América Latina	21 (32)
Europa de Leste	1 (2)
Desenho do estudo	
Transversal	58 (88)
Ecológico	7 (10)
Coorte	1 (2)
Metodologia	
ISAAC	34 (52)
Outra	32 (48)
Definição de asma*	
Respiração asmática ocasional	19 (16)
Respiração asmática presente	42 (35)
Diagnóstico médico	24 (20)
Teste de desafio de exercício	10 (8)
Asma autorrelatada	15 (12)
Diagnóstico por questionário	11 (9)
Categoria etária (anos)	
Crianças (0–12)	15 (23)
Adolescentes ^{12–18}	13 (18)
Crianças e adolescentes (12–18)	21 (34)
Adultos (>18)	9 (14)
Todas as idades	7 (11)
Ano de publicação	
Antes de 1990	2 (3)
1990–1999	6 (9)
2000–2009	23 (35)
2010–2017	35 (53)

* Alguns estudos usaram duas ou três definições de asma, pelo que as percentagens foram calculadas usando o número total de definições como denominador.
ISAAC, *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

rurais, cinco compararam a prevalência da asma entre cidades e povoados rurais do mesmo país ou entre países e dois estudaram variações intraurbanas na prevalência da asma. A América Latina (AL), África e Ásia apresentavam um número semelhante de publicações (n=22, n=23, n=24, respetivamente) (figura 2). A presença de respiração asmática foi a definição de asma mais utilizada (44 publicações) Cinquenta e duas publicações estudaram grupos etários ≤18 anos, incluindo estudos acerca de crianças (0–12 anos), adolescentes (12–18 anos) ou ambos (0–18 anos).

Estudos acerca da asma que comparavam as áreas rurais e urbanas

Encontrámos 58 estudos transversais, 4 estudos de caso de controlo conduzidos em 32 países diferentes de África,^{10,23,25,27,28,31,32,43–57} Ásia,^{11,29,30,33,58–73} AL^{22,24,26,74–91} e Europa de Leste.⁹² A figura 3 mostra as diferenças na prevalência de asma entre as áreas urbanas e rurais destes países. A prevalência da asma era, em geral, mais elevada nas zonas urbanas. No entanto, as proporções dos estudos que mostravam uma maior prevalência nas áreas urbanas quando comparadas com as áreas rurais variava por definição de asma (figura 4): presença de respiração asmática 19/37 estudos eram estatisticamente significativos, respiração asmática ocasional 11/19 estudos eram significativos, diagnóstico médico 11/20 estudos eram significativos, teste de desafio de exercício 6/10 estudos eram significativos, asma autorrelatada 9/14 eram significativos e questionários de diagnóstico 5/12 dos quais cinco eram significativos. Os dados completos são apresentados no quadro suplementar online 2.

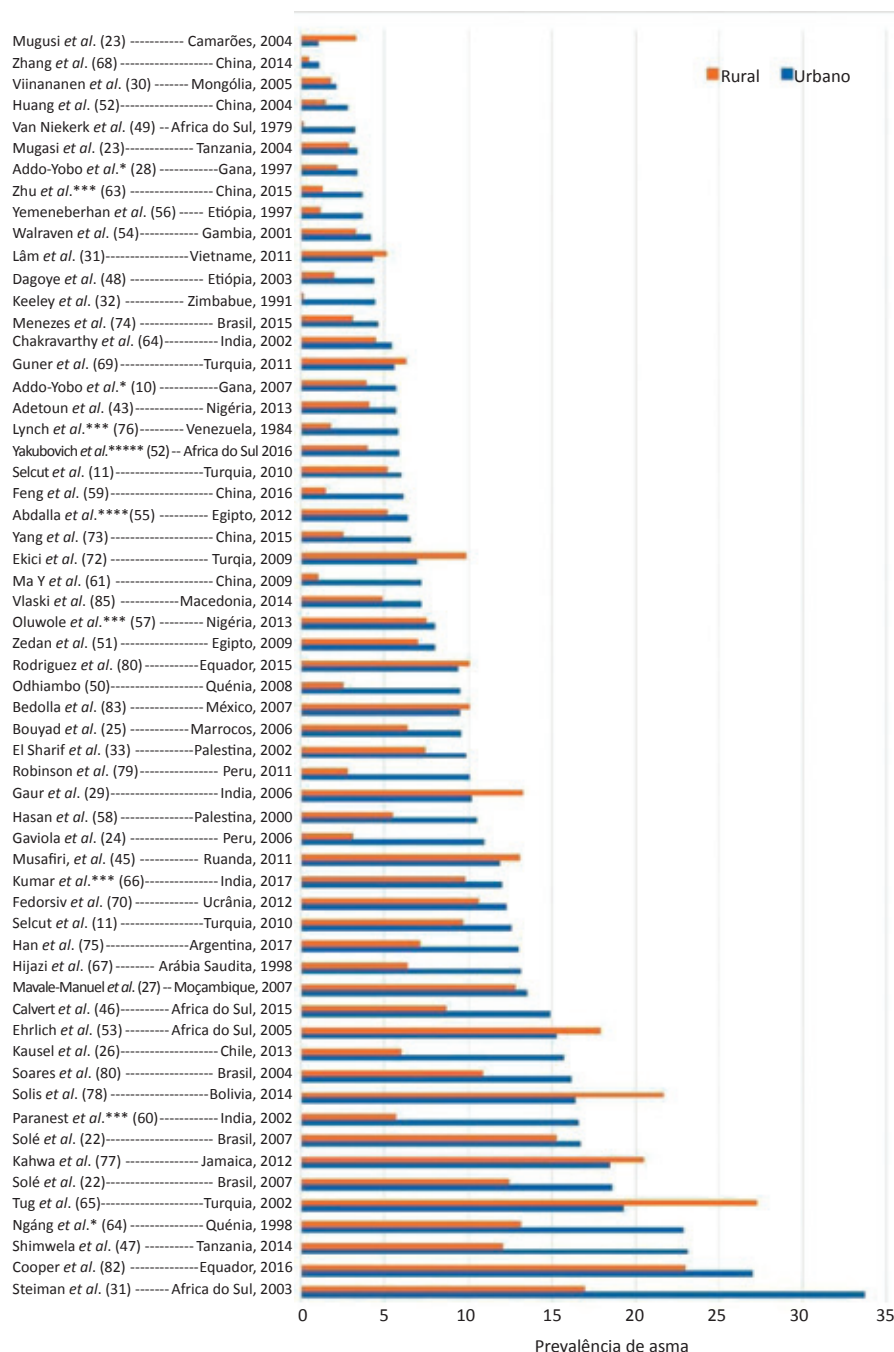


Figura 3 Gradiente urbano–rural da prevalência da asma em países de baixo rendimento e de rendimento médio. Definição de asma: (*) teste de desafio de exercício, (**) respiração asmática ocasional, (***) questionário da asma, (****) diagnóstico médico. Todos os outros estudos foram definidos usando a presença de respiração asmática.

O estudo da investigação do papel da urbanização na asma tem utilizado diversas abordagens metodológicas para medir os efeitos das áreas urbanas e dos ambientes urbanos sobre a ocorrência de asma, sendo a mais amplamente utilizada a comparação entre as populações urbanas e rurais. Embora esta abordagem tenha sido útil para identificar diferenças entre fatores ambientais e sociais que poderiam explicar o gradiente urbano–rural na prevalência da asma,^{6 93} ela tem uma utilidade limitada na compreensão da natureza multidimensional da urbanização. Questões de estilo de vida entre populações, níveis distintos de urbanização entre centros urbanos e alterações com o passar do tempo não podem ser adequadamente tratadas utilizando esta abordagem. Por exemplo, na nossa análise, 13 estudos relataram uma prevalência semelhante ou mais elevada da asma nas áreas rurais quando comparadas com as áreas urbanas. É provável que diferenças de estilo de vida entre a população urbana e rural possam ser respon-

sáveis por estes achados. De facto, uma análise não sistemática das comparações urbanas–rurais da prevalência da asma revelaram apenas diferenças mínimas, em especial quando os fatores socioeconômicos e ambientais eram comparáveis entre as populações urbanas e rurais.⁴² Assim, as populações rurais e urbanas que partilhem condições de vida e fatores socioeconômicos semelhantes têm, provavelmente, riscos de asma comparáveis. Deparamo-nos frequentemente com esta situação nos HIC, onde as populações rural e urbana tem estilos de vida e padrões de vida semelhantes, mas também nos LMIC, onde muitas localidades urbanas (e periurbanas) poderão ter condições de vida semelhantes a ambientes mais rurais e, no caso das favelas urbanas, as condições de vida podem ser piores do que em muitos ambientes rurais.⁹⁴ Isto é importante devido a um equívoco frequente nos estudos acerca da asma, segundo o qual as populações urbanas dos LMIC vivem num ambiente mais limpo e mais saudável.⁹⁵

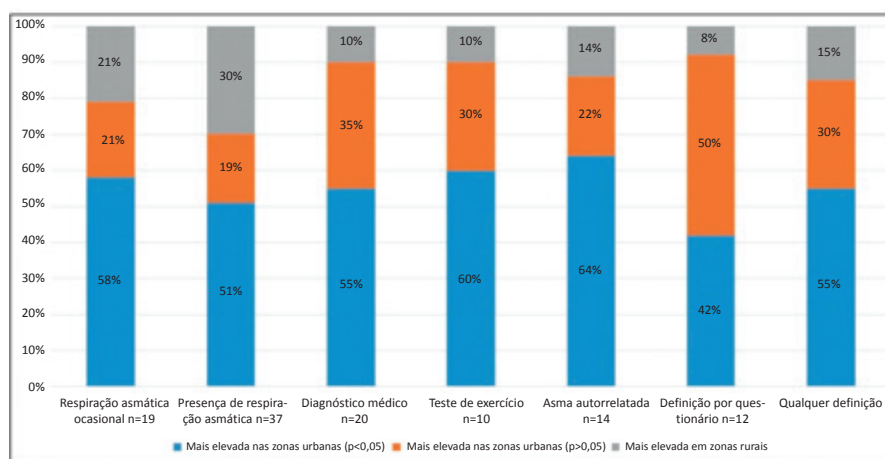


Figura 4 Proporção dos estudos que revelam uma maior prevalência da asma nas áreas urbanas do que nas áreas rurais por definição de asma.

Uma segunda abordagem comum foi a comparação entre a prevalência de asma e as taxas de hospitalização devido a asma por características urbanas das cidades, municípios ou comunidades diferentes — como infraestruturas, indicadores socioeconômicos, nível de violência, serviços urbanos, indicadores de saúde, entre outros — para identificar aspetos do processo de urbanização que possam estar relacionados com a prevalência da asma. Em estudos que comparam cidades, a maior prevalência da asma foi observada nas cidades com fraco saneamento, elevada mortalidade infantil, desigualdades sociais e elevados níveis de violência. Em geral, estes estudos indicam que a privação social nas cidades pode contribuir para o risco de asma. De acordo com esta questão, estudos transversais dos EUA e AL constataram a existência de associações entre o risco de asma e a pobreza e a falta de serviços básicos nas áreas urbanas.^{42 96 97} No estudo do Equador que comparou as comunidades rurais, os índices que representam diferentes domínios do processo de urbanização, como aspetos socioeconômicos, estilo de vida, infraestruturas urbanas e uma urbanização resumida derivada de variáveis representativas de cada um deles, foram associados à prevalência da asma. Ainda que tenha sido observada uma heterogeneidade significativa ao nível da urbanização entre

comunidades rurais, a prevalência da asma numa comunidade acompanhou os maiores níveis de urbanização, em especial no que diz respeito aos índices que representam fatores socioeconômicos e de estilo de vida. Estes achados espelham as de outros estudos realizados nos LMIC.^{24 26 30 33} Por exemplo, um estudo transversal na Mongólia comparou a prevalência da asma e dos DAD em localidades com níveis diferentes de urbanização: cidade, vila urbana e aldeia. O estudo mostrava uma crescente prevalência das doenças alérgicas com um maior nível de urbanização.³⁰ É importante realçar que comparar cidades (ou outras áreas urbanas) no mesmo país oferece uma solução relativa para a ausência de uma definição geral de urbanização presente nos estudos acerca da asma que comparem as áreas urbanas e rurais de diversas partes do mundo. A abordagem comparativa da cidade dentro do mesmo país tem por base que (1) a definição de área urbana é a mesma para todos os povoamentos e que (2) as características urbanas das cidades são mais comparáveis dentro de um país do que entre países, em especial porque fatores como o clima, a cultura e outras características têm grande probabilidade de serem semelhantes. Do mesmo modo, as comparações entre localidades rurais permitem o estudo de processos de urbanização e *aglomerado urbano* em sociedades

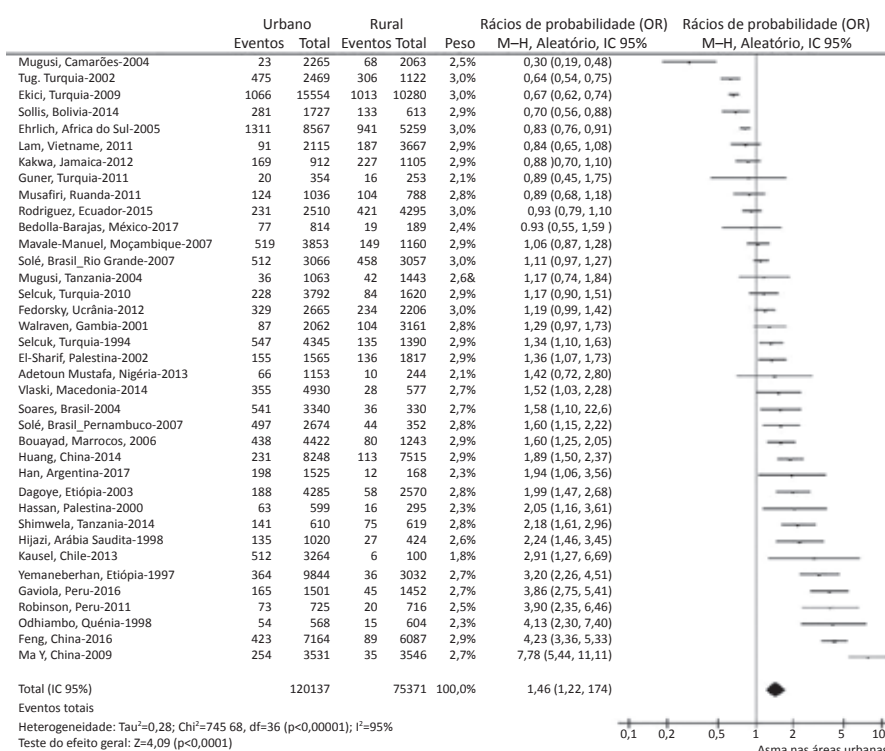


Figura 5 Gráficos de floresta e OR ajustados para estudos que utilizem a presença de respiração asmática para definir a asma, comparando populações que vivem nas áreas urbanas e rurais.

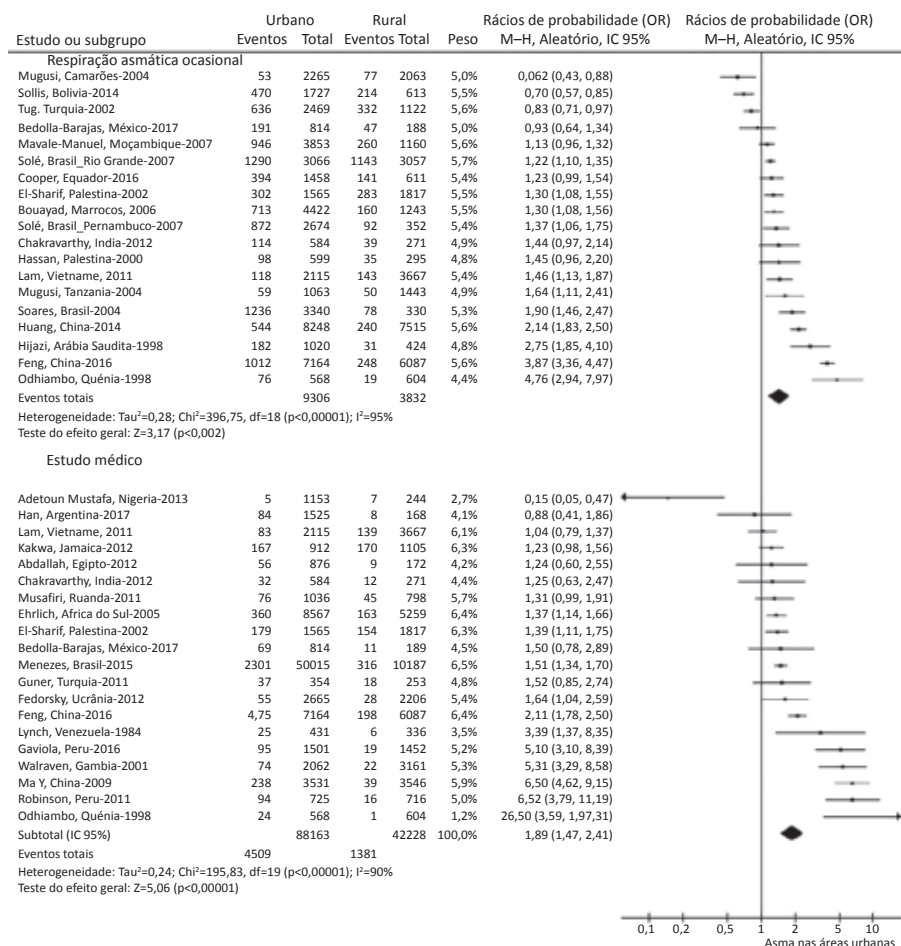


Figura 6 Diagramas de floresta e OR ajustados para os estudos que utilizaram a respiração asmática ocasional e o diagnóstico médico para definir a asma comparando as populações que viviam nas áreas urbanas versus áreas rurais.

de transição, onde as alterações do estilo de vida e dos fatores ambientais ocorrem mais rapidamente. Uma fraqueza dos estudos que usam cidades ou povoadamentos como unidade de análise é o pressuposto de que os comportamentos agregados ou característicos ao nível das cidades são igualmente importantes para todos os residentes. Esta falácia ecológica exige uma interpretação cautelosa dos achados de tais estudos.⁹⁸

Os estudos intraurbanos avaliam o modo como viver numa determinada área de uma cidade pode estar associado a resultados de asma. Tais estudos tendem a usar agrupamentos espaciais de indivíduos, frequentemente representados por bairros e divisões dos censos, para avaliar o efeito de um local de residência dentro de uma área urbana sobre a comunidade ou a saúde.¹⁹ Estes estudos exigem frequentemente informações espaciais ou socioeconômicas acerca destas localidades a níveis individuais e contextuais, frequentemente fornecidos por censos e outras fontes de dados publicamente disponíveis. Para o estudo da asma, esta abordagem seria adequada a abordar as questões relacionadas com a identificação das características das áreas dentro das cidades que poderão estar associadas à asma. No entanto, foram realizados poucos estudos deste tipo em LMIC.

Limitações desta análise

Os estudos que avaliam características específicas do ambiente urbano, como a poluição do ar ou a distância até uma localização urbana,⁹⁹ não foram incluídos. No caso da poluição do ar, existe ampla literatura e este tópico será melhor tratado de um modo independente. Consideramos apenas os estudos realizados nos LMIC porque estes países partilham processos históricos e de desenvolvimento que determinam a evolução do ambiente urbano que são distintos dos que ocorreram nos HIC.¹⁰⁰ Outros estudos ecológicos, em especial os que estavam relacionados com o *International Study of Asthma and*

Allergies in Childhood, não foram incluídos porque utilizam populações tanto dos LMIC como dos HIC.^{101–103} Tendo em conta o grande grau de heterogeneidade entre estudos (diferente enquadramento do estudo, idade da população, definições de asma, definições de áreas urbana–rural) e a qualidade metodológica variável, os OR conjuntos estimados por definição de asma têm de ser interpretados com cautela. Por fim, embora tenhamos levado a cabo uma exaustiva pesquisa da literatura e produzido diagramas de funil para averiguar possíveis vieses de publicação (ver figura suplementar online 2), os diagramas não sugeriram viés de publicação, mas não podemos excluir por completo a possibilidade de os estudos que não apresentam uma associação positiva terem menor probabilidade de ser publicados.

CONCLUSÕES

Esta análise sistemática abordou os efeitos da literatura publicada acerca da urbanização sobre a prevalência da asma nos LMIC. Os estudos epidemiológicos publicados que abordam esta questão têm sido usados, acima de tudo, para uma de três abordagens metodológicas: comparações da prevalência da asma entre áreas urbanas e rurais, comparações entre cidades dentro e entre países e comparações de áreas dentro das cidades. Do mesmo modo, os estudos publicados têm usado uma miríade de definições para definir a asma. No entanto, apesar de uma tal heterogeneidade nas definições da asma, vários padrões consistentes emergiram desta análise sistemática: (1) independentemente das definições de asma usadas, a prevalência de asma era maior nas zonas urbanas do que nas rurais, na maioria mas não em todos os estudos; (2) indicadores de privação social, desigualdade ou pobreza dentro ou entre as cidades estão associados à prevalência da asma ou a taxas de hospitalização para a asma e (3) mesmo a um nível rural, os indicadores de

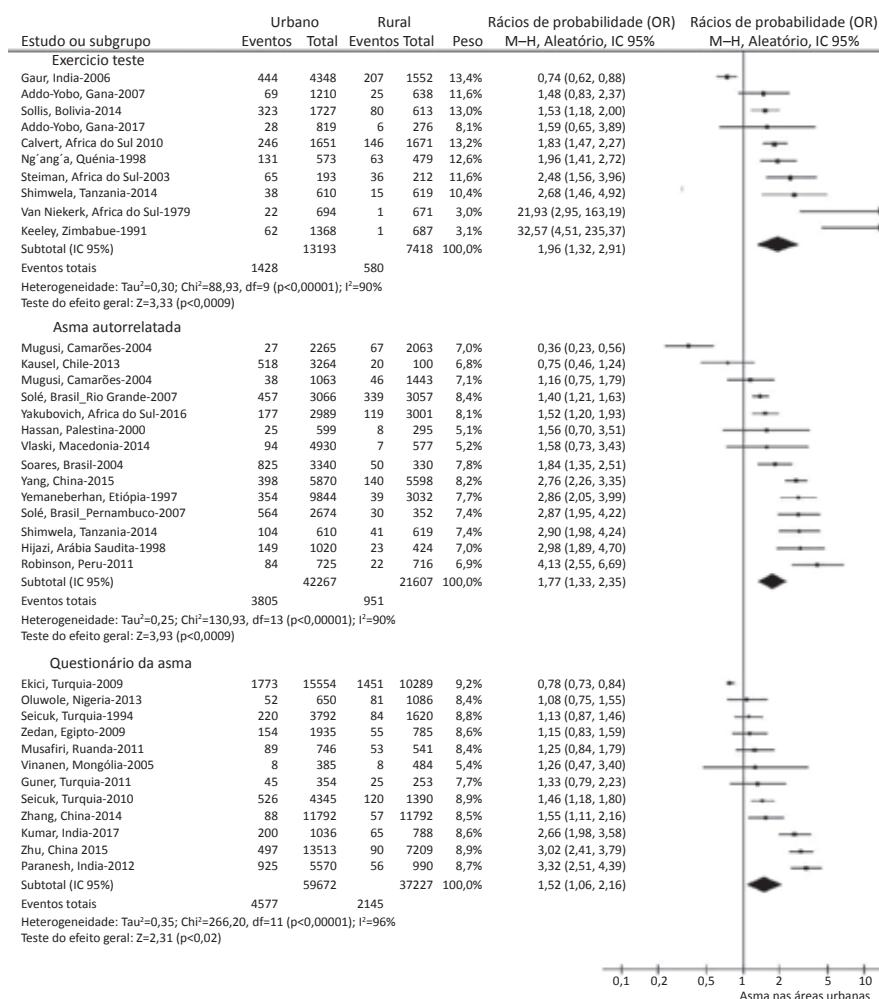


Figura 7 Diagramas de floresta e OR ajustados para os estudos que utilizaram a asma autorrelatada e o questionário da asma para definir a asma comparando as populações que viviam nas áreas urbanas versus áreas rurais.

urbanização, em especial estilo de vida e fatores socioeconômicos foram associados à prevalência da asma. Em geral, estes achados oferecem evidências de que a residência urbana e a urbanização são importantes determinantes da prevalência da asma, mas não nos permitem identificar que aspectos do processo de urbanização são mais importantes enquanto determinantes do risco, dado que a maioria dos estudos que explora os efeitos da urbanização sobre a asma utilizou uma abordagem urbana-rural simples. Tais métodos não nos permitem considerar as dimensões multifatoriais do processo de urbanização e não conseguem identificar fatores específicos ou condições associadas ao risco de asma. Temos de começar a pensar acerca das cadeias de causalidade mais complexas nos estudos urbanos e na asma. Uma questão importante para os estudos acerca dos efeitos da urbanização sobre a asma é a falta de um modelo conceptual adequado para o modo como os determinantes sociais, psicológicos e biológicos dentro dos processos de urbanização interagem de modo a afetar o risco de asma. Uma melhor compreensão de como um tal processo opera tem a probabilidade de conduzir a uma melhor compreensão das causas da asma e das potenciais estratégias para a prevenção primária desta doença debilitante importante. Acreditamos que os estudos que abordam as dimensões multifatoriais do processo de urbanização usando as abordagens da comparação da cidade e da comparação intraurbana ajudarão a gerar modelos causais mais específicos que também ajudem a clarificar a distinção entre variáveis de confusão e intervenientes. Além disso existe uma necessidade clara de uma definição operacional padronizada exata da asma e definições mais claras e mais precisas de «urbanização» e «áreas urbanas». Tal poderá facilitar a investigação etiológica, as comparações entre locais (em especial nos estudos interna-

cionais) e as estimativas da prevalência da asma nos estudos epidemiológicos.

Agradecimentos Agradecemos a todos os autores que gentilmente nos enviaram os seus manuscritos, mediante solicitação, durante o processo de recuperação e seleção. Agradecemos também ao Instituto Equatoriano de Crédito Educacional (IECE) e ao Ministério Equatoriano de Ensino Superior, Ciência, Tecnologia e Inovação (SENESCYT).

Contribuições Forma de estudo: AR, PJC, LCR. Recolha de dados: AR, PJC, LCR. Análise de dados: AR. Rascunho do manuscrito: AR, PJC. Revisão do manuscrito: AR, EB, RN, PJC, MLB.

Financiamento A pesquisa foi apoiada por doações do Wellcome Trust (072405 / Z / 03 / Z e 088862 / Z / 09 / Z). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, recolha e análise de dados, decisão de publicação ou preparação do manuscrito.

Conflito de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente para publicação Não foi requerido.

Declaração de partilha de dados Os dados estão disponíveis mediante solicitação razoável.

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

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 tenha fins comerciais. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Alejandro Rodriguez <http://orcid.org/0000-0002-1867-0331>

REFERÊNCIAS

- 1 Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1269–78.
- 2 Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: Isaac. *The Lancet* 1998;351:1225–32.
- 3 Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac). *Thorax* 2007;62:758–66.
- 4 Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1111–22.
- 5 Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:224–31.
- 6 von Hertzen L, Haahela T. Disconnection of man and the soil: reason for the asthma and atopy epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:334–44. 7 Platts-Mills TAE, Cooper PJ. Differences in asthma between rural and urban communities in South Africa and other developing countries. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:106–7.

Quadro 2 Publicações que compararam a prevalência da asma entre cidades e publicações que compararam a variação intraurbana da asma dentro das cidades

Publicação	Metodologia	Definição de asma	Indicadores urbanos	Achados
Cunha <i>et al</i> , 2007 ⁸⁵	▶ Abordagem: Comparação de cidades ▶ Região/país: Brasil ▶ População: 6–7 e 13–14 anos ▶ Unidade de análise: cidades ▶ Amostra: 20	Presença de respiração asmática	▶ Indicadores socioeconômicos: Taxa de ileiteracia, taxa de pobreza, rendimento, fornecimento de água, saneamento, GINI, IDH. ▶ Indicadores de saúde: Mortalidade infantil, Mortalidade por causas externas e camas de hospital.	A presença da asma aumentou com o saneamento mais fraco e com a maior mortalidade infantil, índice GINI e mortalidade externa. A pobreza e a desigualdade parecem estar relacionados com a prevalência da asma nas áreas urbanas do Brasil.
Rodriguez <i>et al</i> , 2011 ⁸⁶	▶ Abordagem: Comparação de cidades ▶ Região/país: Equador ▶ População: 5–15 anos ▶ Unidade de análise: comunidades rurais ▶ Amostra: 59	Presença de respiração asmática	▶ Índice de infraestruturas: Grau administrativo, organização espacial, acesso aos transportes, grelha elétrica, sistema de água canalizada, sistema telefônico, centro de saúde, instituições educacionais. ▶ Índice socioeconômico: Educação dos pais, rendimento do agregado, bens materiais, acesso a serviços urbanos, materiais de construção, veículos motorizados. ▶ Índice de estilo de vida: Consumo de <i>junk food</i>, exercício físico, televisão, atividades agrárias, animais de estimação em casa, migração e infecções por parasitas.	O estilo de vida e os indicadores socioeconômicos tiveram efeitos gerais mais fortes sobre a prevalência da asma do que os indicadores de infraestruturas. A prevalência maior da asma estava presente nas comunidades com um nível socioeconômico mais elevado e um estilo de vida mais urbanizado.
Fattore <i>et al</i> , 2014 ⁸⁷	▶ Abordagem: Comparação de cidades ▶ Região/país: América Latina ▶ População: 6–7 anos ▶ Unidade de análise: cidades ▶ Amostra: 31	Presença de respiração asmática	▶ Indicadores socioeconômicos: Índice GINI e IDH. ▶ Variáveis ambientais: Fornecimento de água, saneamento, densidade populacional. ▶ Indicadores de saúde: Mortalidade infantil e taxa de mortalidade por homicídio.	A desigualdade de rendimentos, a falta de saneamento adequado, agregados familiares menos apinhados, maior redução da taxa de mortalidade infantil e elevadas taxas de homicídio foram determinantes para os sintomas de asma entre as crianças urbanas da América Latina.
Tabalipa <i>et al</i> , 2015 ⁸⁸	▶ Abordagem: Comparação de cidades ▶ Região/país: Brasil ▶ População: 6–7 e 13–14 anos ▶ Unidade de análise: municípios ▶ Amostra: 266	Taxa de admissões hospitalares (diagnóstico médico)	Índice de vulnerabilidade juvenil à violência: Ferimentos provocados por causas externas, incidências de homicídios, acidentes de viação, educação, envolvimento em atividades criminosas, pobreza e desemprego.	Correlação direta entre os indicadores de violência e as taxas de admissão devido à asma, e uma correlação inversa com indicadores de desenvolvimento.
Ponte <i>et al</i> , 2016 ⁸⁹	▶ Abordagem: Comparação de cidades ▶ Região/país: Brasil ▶ População: 5–24 e 25–39 anos ▶ Unidade de análise: municípios ▶ Amostra: 5505	Taxa de admissões hospitalares (diagnóstico médico)	▶ Indicadores socioeconômicos: Rendimento per capita, proporção da população a habitar numa área urbana. ▶ Indicadores de saúde: Número de médicos, número de camas de hospital, taxa de admissão hospitalar por gripe, acesso a corticosteroides inalados para a asma.	O aumento da população urbana por município estava associado a probabilidades mais baixas de admissões hospitalares e taxas de mortalidade reduzidas devido à asma em crianças e jovens adultos.
Antunes <i>et al</i> , 2014 ⁹⁰	▶ Abordagem: Variação intraurbana ▶ Região/país: Baía, Brasil ▶ População: Toda a população ▶ Unidade de análise: divisões dos censos ▶ Amostra: 93	Taxa de admissões hospitalares (diagnóstico médico)	Indicadores socioeconômicos: Rendimento, educação, densidade do agregado familiar, presença de favelas, Índice GINI, saneamento, recolha de lixo.	As áreas de Salvador cuja população tinha níveis de educação e de rendimento mais baixos tinha um maior risco de hospitalização devido a doenças respiratórias, em especial asma e pneumonia.
Dias <i>et al</i> , 2016 ⁹¹	▶ Abordagem: Variação intraurbana ▶ Região/país: Belo Horizonte, Brasil ▶ População: 0–14 anos ▶ Unidade de análise: divisões dos censos ▶ Amostra	Taxa de admissões hospitalares (diagnóstico médico)	Índice de Vulnerabilidade da Saúde: Fornecimento de água desadequado, saneamento básico e recolha de lixo desadequados, alojamento, população ileterata, rendimento per capita, raça e etnicidade.	As admissões hospitalares devido à asma eram mais elevadas nas zonas de maior vulnerabilidade social, sugerindo que os fatores sociais e ambientais poderão ser determinantes na variação da prevalência da asma nas áreas urbanas.

GINI, Medida de Desigualdade; IDH, Índice de Desenvolvimento Humano.

- Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: Increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005;60:1357–60.
- Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, et al. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy* 2009;64:5–17.
- Addo-Yobo EOD, Woodcock A, Allotey A, et al. Exercise-induced bronchospasm and atopy in Ghana: two surveys ten years apart. *PLoS Med* 2007;4:e70–60.
- Selcuk ZT, Demir AU, Tabakoglu E, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey, two surveys 10 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e711–7.
- Kolokotroni O, Middleton N, Nicolaou N, et al. Temporal changes in the prevalence of childhood asthma and allergies in urban and rural areas of Cyprus: results from two cross sectional studies. *BMC Public Health* 2011;11.
- Rodriguez A, Vaca MG, Chico ME, et al. Rural to urban migration is associated with increased prevalence of childhood wheeze in a Latin-American City. *BMJ Open Res* 2017;4.
- Germani G. Modernization, urbanization, and the urban crisis. Transaction Publishers, 1973.
- Vlahov D, Urbanization GS, urbanicity, and health. *J Urban Health* 2002;79:S1–12.
- Sá-Sousa A, Jacinto T, Azevedo LF, et al. Operational definitions of asthma in recent epidemiological studies are inconsistent. *Clin Transl Allergy* 2014;4.
- Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14:951–7.
- 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.
- Galea S, Vlahov D. Handbook of urban health: populations, methods, and practice. Springer Science & Business Media 2006.
- Von EE, Altman DG, Egger M, et al. guidelines for reporting observational studies Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement : guidelines for reporting observational studies. *Br Med J* 2007;335:19–22.
- Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, et al. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can* 1998;19:170–6.
- Solé D, Cassol VE, Silva AR, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. *Allergol Immunopathol* 2007;35:248–53.
- Mugusi F, Edwards R, Hayes L, et al. Prevalence of wheeze and self-reported asthma and asthma care in an urban and rural area of Tanzania and Cameroon. *Trop Doct* 2004;34:209–14.
- Gaviola C, Miele CH, Wise RA, et al. Urbanisation but not biomass fuel smoke exposure is associated with asthma prevalence in four resource-limited settings. *Thorax* 2016;71:154–60.
- Bouayad Z, Aichane A, Afif A, et al. Prevalence and trend of self-reported asthma and other allergic disease symptoms in Morocco: Isaac phase I and III. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:371–7.
- Kausel L, Boneberger A, Calvo M, et al. Childhood asthma and allergies in urban, semiurban, and rural residential sectors in Chile. *The Scientific World Journal* 2013;2013:1–4.
- Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macomé C, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy* 2007;62:265–71.
- Addo-Yobo EO, Custovic A, Taggart SC, et al. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax* 1997;52:161–5.
- Gaur SN, Gupta K, Rajpal S, et al. Prevalence of bronchial asthma and allergic rhinitis among urban and rural adult population of Delhi. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2006;20:90–7.
- Viinainen A, Munhbayarlah S, Zevgee T, et al. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. *Allergy* 2005;60:1370–7.
- Steinman HA, Donson H, Kawalski M, et al. Bronchial hyper-responsiveness and atopy in urban, peri-urban and rural South African children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:383–93.
- Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991;46:549–53.
- El-Sharif N, Abdeen Z, Qasrawi R, et al. Asthma prevalence in children living in villages, cities and refugee camps in Palestine. *Eur Respir J* 2002;19:1026–34.
- Schröder PC, Li J, Wong GWK, et al. The rural-urban enigma of allergy: what can we learn from studies around the world? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:95–102.
- Urbanisation AMI. Asthma and allergies. *Thorax* 2011;66:1025–6.
- Cullinan P. Asthma in African cities. *Thorax* 1998;53:909–10.
- Awotedu AA. Urban-rural dichotomy in asthma. *S Afr Fam Pr* 2003;45:50–1.
- Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004;2:5–12.
- Wong GWK, Chow CM. Childhood asthma epidemiology: insights from comparative studies of rural and urban populations. *Pediatr. Pulmonol.* 2008;43:107–16.
- Pal R, Dahal S, Pal S. Prevalence of bronchial asthma in Indian children. *Indian J Community Med* 2009;34.
- Lim A, Asher MI, Ellwood E, et al. How are 'urban' and 'rural' defined in publications regarding asthma and related diseases? *Allergologia et Immunopathologia* 2014;42:157–61.
- Malik HU-R, Kumar K, et al. Minimal difference in the prevalence of asthma in the urban and rural environment. *Clin Med Insights Pediatr* 2012;33.
- Adetoun Mustapha B, Briggs DJ, Hansell AL. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in children in a low socio-economic status area of Nigeria. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:982–8.
- Ngang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, et al. Prevalence of exercise induced bronchospasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax* 1998;53:919–26.
- Musafiri S, van Meerbeek J, Musango L, et al. Prevalence of atopy, asthma and COPD in an urban and a rural area of an African country. *Respir Med* 2011;105:1596–605.
- Calvert J, Ascaris BP. Atopy, and exercise-induced bronchoconstriction in rural and urban South African children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;125:1–13.
- Shimwela M, Mwita JC, Mwandiri M, et al. Asthma prevalence, knowledge, and perceptions among secondary school pupils in rural and urban coastal districts in Tanzania. *BMC Public Health* 2014;14.
- Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1369–73.
- Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, et al. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979;9:319–24.
- Odhiambo JA, Ngang'a LW, Mungai MW, et al. Urban-rural differences in questionnaire-derived markers of asthma in Kenyan school children. *Eur Respir J* 1998;12:1105–12.
- Prevalence of bronchial asthma among Egyptian school. *Egypt J Bronchol* 2009;3:124–30.
- Yakubovich AR, Cluver LD, Gie R. Socioeconomic factors associated with asthma prevalence and severity among children living in low-income South African communities. *S Afr Med J* 2016;106:404–12.

- 53 Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Wheeze, asthma diagnosis and medication use: a national adult survey in a developing country. *Thorax* 2005;60:895–901.
- 54 Walraven GEL, Nyan OA, Van Der Sande MAB, et al. Asthma, smoking and chronic cough in rural and urban adult communities in the Gambia. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1679–85.
- 55 A bdallah A, Sanusy K, Said W, et al. Epidemiology of bronchial asthma among preparatory school children in Assiut district. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2012;10:109–17.
- 56 Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *The Lancet* 1997;350:85–90.
- 57 Oluwola O, Arinola OG, Falade GA, et al. Allergy sensitization and asthma among 13–14 year old school children in Nigeria. *Af Hlth Sci* 2013;13.
- 58 Hasan MMS, Gofin R, Bar-Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in the Palestinian authority. *Journal of Asthma* 2000;37:353–60.
- 59 Feng M, Yang Z, Pan L, et al. Associations of early life exposures and environmental factors with asthma among children in rural and urban areas of Guangdong, China. *Chest* 2016;149:1030–41.
- 60 Paramesh H. Epidemiology of asthma in India. *Indian J Pediatr* 2002;69:309–12.
- 61 Ma Y, Zhao J, Han ZR, et al. Very low prevalence of asthma and allergies in schoolchildren from rural Beijing, China. *Pediatr. Pulmonol.* 2009;44:793–9.
- 62 Huang DM, Xiao XX, SM F, et al. Incidence of wheezing and chronic cough in children aged 3–14 years in rural and urban areas of Zhongshan, China: a questionnaire survey. *Chinese J Contemp Pediatr* 2014;16:734–9.
- 63 Zhu W-J, Ma H-X, Cui H-Y, et al. Prevalence and treatment of children's asthma in rural areas compared with urban areas in Beijing. *Chin Med J* 2015;128:2273–7.
- 64 Chakravarthy S, Singh RB, Swaminathan S, et al. Prevalence of asthma in urban and rural children in Tamil Nadu. *Natl Med J India* 2002;15:260–3.
- 65 Tug T, Acik Y. Prevalence of asthma, asthma-like and allergic symptoms in the urban and rural adult population in eastern Turkey. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2002;20:209–15.
- 66 Kumar N, Kumar N, Sharma P. Prevalence of bronchial asthma among school children in urban and rural areas and associated risk factors: a cross sectional study from western Uttar Pradesh, India. *IJMSCI* 2017;4(41):2538–43.
- 67 Hijazi N, Abalkhail B, Seaton A. Asthma and respiratory symptoms in urban and rural Saudi Arabia. *Eur Respir J* 1998;12:41–4.
- 68 Zhang W, Chen X, Ma L, et al. Epidemiology of bronchial asthma and asthma control assessment in Henan Province, China. *Transl Respir Med* 2014;2:5–7.
- 69 G uner SN, Gokturk B, Kilic M, et al. The prevalences of allergic diseases in rural and urban areas are similar. *Allergologia et Immunopathologia* 2011;39:140–4.
- 70 Fedortsiv O, Brozek GM, Luchyshyn N, et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis, and eczema in the Ternopil region of Ukraine--results of BUPAS study. *Adv Med Sci* 2012;57:282–9.
- 71 Lâm HT, Rönmark E, Tuõng NV, et al. Increase in asthma and a high prevalence of bronchitis: results from a population study among adults in urban and rural Vietnam. *Respir Med* 2011;105:177–85.
- 72 Ekici A, Ekici M, Kocyigit P, et al. Prevalence of self-reported asthma in urban and rural areas of turkey. *J Asthma* 2012;49:522–6.
- 73 Yang Z, Zheng W, Yung E, et al. Frequency of Food Group consumption and risk of allergic disease and sensitization in schoolchildren in urban and rural China. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1823–32.
- 74 Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros : Pesquisa Nacional de Saúde, Prevalence of asthma medical diagnosis among Brazilian adults : National Health Survey, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015:204–13.
- 75 Han Y-Y, Badellino HA, Forno E, et al. Rural residence, farming environment, and allergic diseases in Argentinean adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52:21–8.
- 76 Lynch NR, Medouze L, Di Prisco-Fuenmayor MC, et al. Incidence of atopic disease in a tropical environment: partial independence from intestinal helminthiasis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:229–33.
- 77 Kahwa EK, Waldron NK, Younger NO, et al. Asthma and allergies in Jamaican children aged 2–17 years: a cross-sectional prevalence survey. *BMJ Open* 2012;2:e00113.
- 78 Solis Soto MT, Patiño A, Nowak D, et al. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema symptoms in rural and urban school-aged children from Oropeza Province - Bolivia: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2014;14.
- 79 Robinson CL, Baumann LM, Romero K, et al. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax* 2011;66:1051–7.
- 80 Rodriguez A, Vaca MG, Chico ME, et al. Lifestyle domains as determinants of wheeze prevalence in urban and rural schoolchildren in Ecuador: cross sectional analysis. *Environ Health* 2015;14.
- 81 Maia JGS, Marcopito LF, Amaral AN, et al. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade. *Rev. Saúde Pública* 2004;38:292–9.
- 82 Cooper PJ, Chico ME, Amorim LD, et al. Effects of maternal geohelminth infections on allergy in early childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;137:899–906.
- 83 Bedolla-Barajas M, Javier Ramirez-Cervantes F, Morales-Romero J, et al. A rural environment does not protect against asthma or other allergic diseases amongst Mexican children. *Allergol Immunopathol* 2017.
- 84 Endara P, Vaca M, Platts-Mills TAE, et al. Effect of urban vs. rural residence on the association between atopy and wheeze in Latin America: findings from a casecontrol analysis. *Clin Exp Allergy* 2015.
- 85 da Cunha SS, Pujades-Rodriguez M, Barreto ML, et al. Ecological study of socioeconomic indicators and prevalence of asthma in schoolchildren in urban Brazil. *BMC Public Health* 2007;7.
- 86 Rodriguez A, Vaca M, Oviedo G, et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. *Thorax* 2011;66:1043–50.
- 87 Fattore GL, Santos CAT, Barreto ML. Social determinants of childhood asthma symptoms: an ecological study in urban Latin America. *J Community Health* 2014;39:355–62.
- 88 Tabalipa FdeO, Daitx RB, Traebert JL, et al. Indicators of violence and asthma: an ecological study. *Allergology International* 2015;64:344–50.
- 89 Ponte EV, Cruz AA, Athanazio R, et al. Urbanization is associated with increased asthma morbidity and mortality in Brazil. *Clin Respir J* 2015;2016:1–8.
- 90 Antunes FP, Costa MdaCN, Paim JS, et al. Social determinants of intra-urban differentials of admissions by respiratory diseases in Salvador (BA), Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2014;17(suppl 2):29–38.
- 91 Dias C, Dias M, Friche A, et al. Temporal and spatial trends in childhood asthma-related hospitalizations in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil and their association with social vulnerability. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13.
- 92 Vlaski E, Lawson JA. Urban-rural differences in asthma prevalence among young adolescents: the role of behavioural and environmental factors. *Allergol Immunopathol* 2015;43:131–41.
- 93 Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004;59:124–37.
- 94 A wumbila M. Linkages between urbanization, Rural–Urban migration and poverty outcomes in Africa. *Int Organ Migr* 2014;3–24.
- 95 Platts-Mills TAE, Erwin E, Heymann P, et al. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy* 2005;60(Suppl 7):25–31.
- 96 C ooper PJ, Vaca M, Rodriguez A, et al. Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax* 2014;69:232–9.
- 97 Barreto ML, Cunha SS, Fiaccone R, et al. Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respir Res* 2010;11.
- 98 Kawachi I, Berkman LF. *Neighborhoods and health*. Oxford University Press, 2003.
- 99 D'Amato G, D'Amato G. Environmental urban factors (air pollution and allergens) and the rising trends in allergic respiratory diseases. *Allergy* 2002;57:30–3.
- 100 Fox S, Goodfellow T. *Cities and development*. 2nd edn. Cities and Development, 2016: 1–340.
- 101 Asher MI, Stewart AW, Mallol J, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? review of the ecological analyses of Isaac phase one. *Respir Res* 2010;11.
- 102 Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, et al. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (Isaac). *Int J Epidemiol* 2001;30:173–9.
- 103 Foliaki S, Nielsen SK, Björkstén B, et al. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: the International study of asthma and allergies in childhood (Isaac). *Int J Epidemiol* 2004;33:558–63.

Reabilitação pulmonar em DPOC realizada em casa ou em ambulatório: um estudo de coorte com emparelhamento de propensão

Claire Marie Nolan,^{1,2} Djeya Kaliaraju,² Sarah Elizabeth Jones,^{1,3} Suhani Patel,¹ Ruth Barker,^{1,3} Jessica A Walsh,^{1,2} Stephanie Wynne,¹ William Man^{1,2,3}

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212765>).

¹Harefield Pulmonary Rehabilitation and Muscle Research Laboratory, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

²Harefield Pulmonary Rehabilitation Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Harefield, UK

³National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

Correspondência para

Dr Claire Marie Nolan, Harefield Pulmonary Rehabilitation and Muscle Research Laboratory, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London UB9 6JH, UK; c.nolan@rbht.nhs.uk

Recebido a 25 de outubro de 2018

Revisto a 31 de maio de 2019

Aceite a 17 de junho de 2019

Publicado inicialmente *online* a 5 de julho de 2019



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

Para citar: Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. *Thorax* 2019;74:996–998.

RESUMO

Tem sido proposta a realização de exercícios em casa como estratégia de tratamento equivalente à reabilitação pulmonar (RP) supervisionada em ambulatório, mas não se sabe se a sua implementação na prática clínica produz benefícios semelhantes aos observados nos ensaios. Comparámos as respostas em mundo real de 154 doentes com DPOC que estavam a realizar os exercícios em casa com um grupo emparelhado que realizava RP supervisionada. Observámos melhorias mais reduzidas na capacidade de exercício com os exercícios realizados em casa comparativamente à RP supervisionada, mas observámos melhorias semelhantes na qualidade de vida. Propomos que a RP supervisionada continue a ser o tratamento padrão, sendo os exercícios realizados em casa uma alternativa menos eficaz para aqueles que não podem frequentar a RP.

INTRODUÇÃO

A reabilitação pulmonar (RP) é um componente integral da gestão da DPOC.¹ Embora o modelo tradicional de RP inclua tipicamente o exercício supervisionado em ambulatório e a educação multidisciplinar,¹ existem problemas bem reconhecidos no que diz respeito à aceitação e à adesão. Consequentemente, tem surgido um interesse crescente em modelos de RP alternativos, com ensaios recentes a comparar o exercício realizado em casa com a RP tradicional.^{2–5} No entanto, as potenciais limitações destes ensaios incluem populações seletivas,⁴ a falta de equilíbrio entre doentes^{2,3} e benefícios inferiores aos esperados nos ramos da RP,^{2–5} o que torna a análise de não-inferioridade difícil de interpretar. Além disso, não se sabe se a implementação de exercícios realizados em casa na prática clínica produz benefícios semelhantes aos observados nos ensaios controlados.

O objetivo do nosso estudo era observar as respostas em mundo real dos doentes que optam por realizar os exercícios em casa com um grupo de controlo emparelhado que opta pela RP, em termos de capacidade de exercício, dispneia, qualidade de vida relacionada com a saúde e conclusão do programa.

MÉTODOS

Os participantes eram doentes com um diagnóstico médico de DPOC, que foram consecutivamente referenciados à Harefield PR Unit entre 2012 e 2015. Os que tinham comorbilidades que tornassem o exercício inseguro foram excluídos (por exemplo, angina instável, estenose aórtica grave, aneurisma aórtico abdominal >5,5 cm, arritmias cardíacas descontroladas). Os parti-

cipantes apresentaram um consentimento informado.

Todos os doentes foram sujeitos a uma avaliação presencial e foi-lhes permitido escolher livremente entre RP ou exercícios realizados em casa. Para equilibrar as características básicas, usámos um valor de propensão de emparelhamento de 1:1 (modelo probabilístico)⁶ para emparelhar os doentes que realizavam os exercícios em casa com os que frequentavam a RP, tendo em conta idade, género FEV₁ % prevista, classificação no Medical Research Council Dyspnoea, índice de massa corporal, distância no teste de caminhada incremental (ISW) e pontuação total no Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). O género foi tratado como uma variável categórica e os restantes como variáveis contínuas.

Os exercícios realizados em casa seguiram um programa estruturado de 8 semanas com acompanhamento telefónico semanal. Incluíram exercícios pensados para cada indivíduo com o doente a ser incentivado a realizá-los pelo menos 3 dias por semana, bem como material educativo. O tipo de exercício aeróbico era escolhido pelo doente e, por norma, envolvia andar. Os doentes eram incentivados a praticar exercício até atingirem um valor de 3–4 na Escala de Dispneia de Borg e a progressão incluía aumentar o tempo até chegar aos 30 minutos de exercício aeróbico três vezes por semana. Não foi fornecido qualquer equipamento especializado, mas foi prescrito um treino para os membros superiores e inferiores com base nas diretrizes de treino de resistência da American College of Sports Medicine,⁷ sendo a resistência oferecida pelo peso do corpo e por pesos caseiros, por exemplo, garrafas de água. São oferecidas mais informações no ficheiro suplementar. A RP consistia num programa supervisionado em ambulatório de 8 semanas realizado num ginásio ou centro comunitário de acordo com os British Thoracic Society Quality Standards para a RP.¹ O programa foi composto por duas sessões supervisionadas por semana e foi incentivada pelo menos uma sessão de exercício em casa, sem supervisão. Os pormenores do programa de treino de aeróbica e resistência foram descritos em pormenor noutra local⁸ bem como no ficheiro suplementar *online*.

A principal medida do resultado foi a capacidade de exercício (ISW). As medidas secundárias do resultado foram a dispneia (CRQ–domínio da dispneia), qualidade de vida relacionada com a saúde (pontuação total CRQ) e a conclusão do programa (participação em ≥50% dos telefonemas semanais ou sessões de RP e comparência na avaliação pós-intervenção). Depois da RP,

Quadro 1 Características de base (n=308)

Variável	RP (n=154)	Casa (n=154)	Valor p
Idade (anos)	71 (9)	71 (10)	0,76
Género (masculino %)	47	49	0,82
FEV ₁ (L)	1,04 (0,52)	1,08 (0,57)	0,54
FEV ₁ (% prevista)	45,3 (20,3)	45,7 (19,7)	0,87
FEV ₁ /FVC	0,46 (0,13)	0,47 (0,14)	0,39
MRC avaliação dispneia	4 (1)	4 (1)	1,0
IMC (kg/m ²)	27,9 (7,2)	28,3 (7,8)	0,97
Decil de índice de privação social*	6 (2)	6 (2)	0,49
Estatuto enquanto fumador (%) atual:ex:nunca	19:71:11	21:68:11	0,85
LTOT (%)	8	11	0,33
ABOT (%)	10	11	0,85
4MGS (%)	0,76 (0,28)	0,76 (0,28)	0,29
ISW (m)	146 (132)	146 (135)	0,92
CRQ-dispneia	13,1 (5,8)	13,2 (5,7)	0,45
CRQ-fadiga	13,3 (5,2)	12,4 (5,4)	0,30
CRQ-emoção	29,2 (10,1)	28,9 (9,8)	0,58
CRQ-domínio	16,3 (5,7)	17,1 (5,8)	0,74
CRQ-total	70,4 (22,2)	71,9 (22,3)	0,55

Dados reportados como médias (DP) salvo indicação em contrário.

*Valores mais baixos indicam maior privação.

ABOT, terapia de oxigénio em ambulatório; IMC, índice de massa corporal; CRQ, *Chronic Respiratory Questionnaire*; ISW, teste de caminhada incremental; LTOT, terapia de oxigénio de longo prazo; 4MGS, velocidade do passo a 4 metros; MRC, *Medical Research Council*; RP, reabilitação pulmonar.

os doentes preencheram um Questionário de Avaliação da Mudança Global: «Em que medida sente que a sua condição se alterou depois da reabilitação?». As respostas foram avaliadas segundo uma escala de Likert de cinco pontos de «muito melhor» a «muito pior».

Foi realizada uma análise completa. Para os dados contínuos, as diferenças dentro do grupo e entre os grupos foram comparadas, usando amostras emparelhadas de teste-t e amostras independentes de teste-t, respetivamente. Para os dados categóricos, as diferenças entre os grupos foram comparadas usando o teste χ^2 de Pearson ou o teste χ^2 de Pearson para a tendência.

RESULTADOS

Ao todo, 154 doentes (10% dos doentes elegíveis) escolheram o exercício realizado em casa e as características de base dos dois grupos são apresentados no quadro 1. Depois da RP, os dois grupos alcançaram melhorias significativas na capacidade de exercício, mas o grupo de casa demonstrou melhorias mais reduzidas (quadro 2). Adicionalmente, 54% do grupo da RP alcançou o mínimo de diferença clinicamente importante de ISW,⁹ comparativamente a 34% do grupo de casa; $p=0,008$. Ambos os programas produziram melhorias clínica e estatisticamente relevantes em CRQ sem diferenças significativas entre grupos (quadro 2).

No que diz respeito à perceção autorrelatada do efeito da intervenção, um número maior de respostas positivas favoreceu a RP: 53% relataram sentir-se «muito melhor» em contraste com 37% do grupo de casa; $p=0,03$. Estão disponíveis mais informações no ficheiro suplementar *online*. Ainda

assim, 83% do grupo de casa relatou que se sentia «muito» ou «um pouco melhor».

As taxas de conclusão do programa foram reduzidas nos dois grupos (RP: 64%, casa: 56%; $p=0,16$). Os motivos para a não conclusão foram bastante similares em ambos os grupos, sendo a doença citada como o motivo mais frequente (RP: 39%, casa: 34%).

DISCUSSÃO

Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo a comparar as respostas dos doentes com DPOC em mundo real que escolhem submeter-se a RP ou exercícios realizados em casa. Uma conclusão distinta foram as melhorias médias significativamente superiores na capacidade de exercício com RP (59 m) comparativamente ao exercício realizado em casa (29 m), com os anteriores dados comparáveis relatados nos conjuntos de dados nacionais da RP.¹⁰ Por contraste, ensaios recentes que compararam o exercício realizado em casa com a RP demonstraram resultados abaixo dos esperados nos melhoramentos em termos de resultados de exercício nos ramos da RP,^{2,5} que podem ter sido impulsionados por viés de participantes ou pela conceção. Por exemplo, Bourne *et al.*,⁴ relataram os efeitos do exercício realizado em casa conduzido através de uma plataforma *online*. Embora o ramo comparativo fosse supervisionado e decorresse em ambiente de ambulatório, os participantes não estiveram sujeitos a uma RP tradicional, tendo antes seguido um programa de 10 estações de exercício que era idêntico ao programa *online*, com um exercício aeróbico mínimo.

Uma vantagem potencial do nosso estudo é o facto de compararmos doentes que escolheram realizar os exercícios em casa com um grupo emparelhado de doentes que optaram pela RP. Como tal, os nossos resultados podem ser generalizáveis e não foram afetados pela falta de equilíbrio. Por contraste, uma limitação dos estudos anteriores são as populações seletivas dos ensaios, em que uma proporção significativa dos participantes elegíveis não foi sujeita a uma divisão aleatória, dado que desejavam participar numa RP tradicional.^{2,3} Além disso, é plausível que esses ensaios tivessem falta de equilíbrio. Por exemplo, a maioria dos participantes inquiridos por Horton *et al.*, «teria escolhido o programa em casa».³ Por contraste, dos 1593 doentes elegíveis para o nosso estudo, apenas 154 (10%) optaram pelo exercício em casa. Tal poderá afetar o viés de referência ou o viés da equipa clínica no momento de oferecer as opções de tratamento, mas suspeitamos que os doentes que escolheram o exercício em casa foram, acima de tudo, aqueles que não desejavam realizar os exercícios em grupo, ou cujas dificuldades com a mobilidade ou o transporte impediam que viajassem até às sessões de RP.

Uma nova conclusão do nosso estudo é a de que a maioria dos doentes do grupo de casa (83%) relatou que se sentia «muito» ou «um pouco melhor» depois da intervenção. Também observámos melhorias significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde depois dos exercícios realizados em casa, corroborando dados de meta-análises recentes.¹¹ No

Quadro 2 Resposta à intervenção

Resposta à intervenção				
Variável	RP (n=98)	Casa (n=86)	Diferença entre grupos	Valor p
ISW (m)	59 (45-73)	29,0 (16-42)	-30 (-49 a -11)	0,003
CRQ-dispneia	5,0 (3,6-6,4)	3,8 (2,5-5,2)	-1,2 (-3,1 a 0,7)	0,23
CRQ-fadiga	2,9 (2,1-3,8)	2,7 (1,8-3,6)	-0,3 (-1,5 a 1,0)	0,67
CRQ-emoção	4,4 (2,8-6,0)	4,1 (2,4-5,8)	-0,3 (-2,6 a 2,0)	0,81
CRQ-domínio	3,4 (2,3-4,4)	2,4 (1,3-3,6)	-0,9 (-2,5 a 0,6)	0,23
CRQ-total	15,7 (11,9 a 19,5)	13,0 (9,2 a 16,9)	-2,7 (-8,1 a 2,7)	0,33

Dados reportados como diferença média (mais baixa 95% IC a mais alta 95% IC).

CRQ, *Chronic Respiratory Questionnaire*; ISW, teste de caminhada incremental; RP, reabilitação pulmonar.

entanto, só avaliámos os efeitos de curto prazo e a exploração do impacto a longo prazo poderá ser relevante.

Em conclusão, a RP tradicional continua a ser o tratamento padrão e a opção de primeira linha, sendo o exercício realizado em casa uma alternativa menos eficaz para os doentes com DPOC incapazes de se deslocar para a RP.

Agradecimentos Gostaríamos de expressar nossa gratidão aos pacientes que participaram nesta pesquisa e à equipa da Unidade de Reabilitação Pulmonar de Harefield pelo seu papel no fornecimento das intervenções e ajuda na recolha de dados.

Contribuições CMN e WM contribuíram com o conceito e desenho do estudo e redigiram o manuscrito. CMN, DK, SEJ, SP, RB, JAW e SW contribuíram para a aquisição de dados. CMN, DK e WM contribuíram para a análise dos dados. Todos os autores contribuíram com a revisão crítica do manuscrito quanto ao importante conteúdo intelectual e aprovação do manuscrito final.

Financiamento Este estudo foi financiado por uma doação do NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care Northwest London (CLAHRC para Northwest London). CMN, JAW e SCW são apoiados por um NIHR Research for Patient Benefit Grant (PB-PG 0816-20022); SEJ é apoiado por uma bolsa de doutorado da NIHR (DRF 2015-08-004); SP é apoiado por uma concessão do projeto IPF da British Lung Foundation (IPFPG17-15) e REB é apoiado por uma bolsa de pesquisa de doutorado clínico do NIHR (CDRF-2017-03 018).

Conflitos de interesses WM relata subsídios do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde durante a condução do estudo; subsídios da Pfizer, suporte não financeiro da GSK, honorários pessoais da Mundipharma, honorários pessoais da Novartis, fora do trabalho enviado.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética em Pesquisa da Camberwell St Giles, em Londres (11 / LO / 1780).

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

REFERÊNCIAS

1. Bolton CE, Blakey JD, Morgan MD, et al. The British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults: your opinion is noted. *Thorax* 2014;69:388–9.
2. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57–65.
3. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018;73:29–36.
4. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;7:e014580.
5. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:869–78.
6. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
7. ACSM. Resistance Training for Health and Fitness, 2013. Available: <https://www.acsm.org/docs/brochures/resistance-training.pdf> [Accessed 10 Nov 2016].
8. Nolan CM, Maddocks M, Canavan JL, et al. Pedometer Step Count Targets during Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1344–52.
9. Singh SJ, Jones PW, Evans R, et al. Minimum clinically important improvement for the incremental shuttle walking test. *Thorax* 2008;63:775–7.
10. Steiner M, McMillan V, Lowe D, et al. Pulmonary rehabilitation: an exercise in improvement. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical and organisational audit of pulmonary rehabilitation services in England and Wales 2017. Clinical audit data analysis and results. London: Royal College of Physicians, 2018. Available: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/pulmonary-rehabilitation-exercise-improvement-combined-clinical-and-organisational> [Accessed 20 Aug 2018].
11. Wuytack F, Devane D, Stovold E, et al. Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2018;23:272–83.

RESEARCH TO PUBLICATION

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

UCSF
University of California
San Francisco

BMJ

Que antibióticos devem ser usados para tratar crianças com agudização de bronquiectasias e como prevenção de agudizações a longo prazo?

ENQUADRAMENTO

Uma rapariga de 13 anos com um passado de bronquiectasias apresenta-se com tosse com expectoração e temperatura crescentes. Você define um diagnóstico de agudização de bronquiectasias e quer prescrever antibióticos para a tratar. No entanto, é pouco claro que antibióticos tenham uma maior probabilidade de serem eficazes sem que se tenha recebido os resultados da análise à expectoração e existe, ainda, um historial vago de possível alergia à penicilina.

QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

Em crianças com agudização de bronquiectasias (população), poderá o tratamento com amoxicilina (intervenção), comparativamente a antibióticos alternativos (comparação), conduzir à resolução de agudização (resultado)?

PESQUISA

Em março de 2019, as bases de dados Medline, Embase e Cochrane foram alvo de uma busca através da interface Ovid. Foram utilizados os termos de busca seguintes: Bronquiectasias E antibiótico OU penicilina OU beta-lactâmico E agudização E tratamento. Tal permitiu identificar 117 artigos. Foram excluídos os artigos que não estavam escritos em inglês, os casos e os relatórios sucintos, as críticas aos artigos e aqueles cujo diagnóstico não era bronquiectasias. Sentimos que nove ensaios tinham uma relevância direta para a questão clínica, mas cinco destes incluíam apenas adultos, sendo que outros dois olhavam para o tratamento de crianças através de antibióticos de longa duração. É apresentado um resumo das principais conclusões no quadro 1.

RESUMO

Comentário

A agudização de bronquiectasias está definida pelas *guidelines* da British Thoracic Society (BTS) como uma deterioração aguda na natureza da tosse com um aumento do volume da expectoração, sua purulência e viscosidade. Poderá existir dispneia, pieira e sintomas sistémicos.¹ Sentimos que é importante tratar as agudizações por estas gerarem preocupações quanto à possibilidade de poderem contribuir para um declínio da função pulmonar geral, que está relacionada com o prognóstico geral.² Na ausência dos resultados da cultura, são usados antibióticos de largo espectro, sendo a amoxicilina o antibiótico de primeira linha para as agudizações de bronquiectasias.¹ As *guidelines* do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sugerem igualmente a amoxicilina, a claritromicina e a doxiciclina como antibióticos de primeira linha para o tratamento de uma agudização, sendo sugerido o co-amoxiclav como alternativa e a ciprofloxacina apenas quando aconselhado por um especialista.³ Os antibióticos de longa duração são prescritos para quem padece de agudizações repetidas, afirmando as *guidelines* BTS que tal deve ser considerado no caso de crianças com «sintomas frequentes ou doença grave»,¹ sendo sugeridos a azitromicina e a claritromicina como tratamento, mas realçando a necessidade de analisar a microbiologia individual para guiar a escolha.¹ O NICE não recomenda a utilização rotineira de antibióticos para impedir uma agudização, recomendando que os pacientes que padecem de várias agudizações procurem aconselhamento de um especialista devido a preocupações com os efeitos secundários e a resistência aos antibióticos.³ O objetivo geral é impedir mais danos às vias aéreas,

otimizar o crescimento pós-natal dos pulmões, promover a qualidade de vida e minimizar as agudizações, impedindo assim um declínio prematuro da função pulmonar.² Ainda que o principal enfoque desta pesquisa seja o tratamento das agudizações com antibióticos, tratamentos adicionais como a fisioterapia e os broncodilatadores podem revelar-se úteis.^{1,2}

Apenas foram encontrados dois ensaios controlados que investigavam o tratamento de crianças com antibióticos para a agudização de bronquiectasias.^{4,5} O estudo BEST-2 (Estudo da agudização de bronquiectasias com azitromicina e amoxicilina + ácido clavulânico para agudizações respiratórias em crianças) foi um ensaio controlado, aleatório de não-inferioridade e multicêntrico, tendo recrutado crianças (com idades compreendidas entre 1 e 19 anos) com agudizações ligeiras de bronquiectasias e comparou a amoxicilina + ácido clavulânico e um placebo ou a azitromicina e um placebo. Na análise pré-protocolo 73 (83,9%) de 87 no grupo amoxicilina + ácido clavulânico *versus* 61 (83,6%) de 73 no grupo da azitromicina apresentaram ao dia 21 resultados semelhantes na sua análise de intenção de tratar. O seu principal achado foi que a azitromicina não foi inferior à amoxicilina + ácido clavulânico para o tratamento das agudizações ligeiras de bronquiectasias com uma margem de 20%, embora as agudizações fossem frequentemente mais curtas no grupo da amoxicilina + ácido clavulânico, com uma média de 10 vs. 14 dias ($p=0,014$), independentemente dos pacientes que tenham tomado macrólidos de longa duração durante >4 semanas terem sido excluídos.⁴ Quase metade das 113 crianças submetidas a uma amostra de esfregaço nasal desenvolveu um patógeno bacteriano, mas os vírus tiveram uma taxa de crescimento similarmente alta.⁴ Tal talvez não seja surpreendente, tendo em conta a existência de evidências que sugerem que os vírus desempenham um papel e que os antibióticos são atualmente o pilar da gestão da doença, mas, devido à falta de evidências que demonstrem a sua eficácia ou a falta dela, é incerto qual o papel que uma terapêutica antiviral específica poderia desempenhar.² No entanto, se os pacientes tivessem patógenos puramente virais, a eficácia dos antibióticos seria questionável, independentemente do ramo do estudo a que pertencessem. Talvez um trabalho que permita identificar mais rapidamente os patógenos virais e o papel (a existir) dos antivirais possa ajudar a direcionar o tratamento eficazmente e a permitir um uso mais criterioso dos antibióticos. Tal seria mitigado pelas dificuldades em obter amostras de boa qualidade nas crianças. Outro estudo por Ailiyaer *et al* olhou para os pacientes com bronquiectasias aleatoriamente divididos por 2 semanas de amicacina nebulizada e antibióticos intravenosos ou antibióticos intravenosos sozinhos e concluiu que aumentava a taxa de erradicação bacteriana na expectoração no grupo de intervenção (51,4%), comparativamente ao grupo de controlo (23,2%) ($p=0,030$).⁵ No entanto, houve indivíduos nos quais se isolaram *Pseudomonas aeruginosa*,⁵ faltando assim a aplicação generalizada à população com bronquiectasias, dado que os patógenos mais comumente isolados são *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, com *P. aeruginosa* a abranger entre 0%–16% dos patógenos cultivados.²

No que diz respeito à utilização de antibióticos de largo espectro na bronquiectasias da criança, foi encontrado apenas um ensaio que envolvia diretamente crianças e olhava para a terapia de longa duração com azitromicina. Oitenta e nove crianças indígenas com idades compreendidas entre os 1 e os 8 anos com bronquiectasias ou doença pulmonar supratracheal crônica foram aleatoriamente divididos entre azitromicina ou placebo durante 12 a 24 meses, com uma duração média de 20,7 meses. A taxa de agudização foi significativamente mais baixa no grupo da azitromicina (rácio de taxa de incidência 0,50; 95% IC 0,35 a 0,71). Houve igualmente uma taxa de portadores de resistência à azitromicina significativamente superior (19 de 41, 46% comparativamente a 4 de 37, 11% $p=0,002$).⁶ Este aspeto foi detetado no ensaio BEST-2 com os organismos resistentes à azitromicina a permanecerem até 21

Quadro 1 Resumo dos ensaios

Citação	Grupo de estudo	Tipo de estudo	Resultado	Resultado principal	Comentários
Goyal et al ^a	179 crianças com agudização de bronquiectasias; 97 aleatoriamente colocados sob amoxicilina + ácido clavulânico, 82 sob azitromicina	Ensaio controlado, aleatorizado, de não inferioridade	Resolução da agudização em 21 dias.	Diferença de risco revelou não inferioridade (-0,3%, 95% IC -11,8 a 11,1).	Ainda que a taxa de retenção fosse boa, 113 crianças submeteram esfregaço nasal, quase metade desenvolveu um vírus.
Ailiyaer et al ^b	143 doentes (5 hospitais chineses terciários) com agudização de bronquiectasias e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolada	Ensaio controlado, aleatorizado	Taxa de erradicação bacteriana da expetoração.	Taxa de erradicação bacteriana da expetoração no grupo de intervenção (51,4%), no grupo de controlo 23,2%) (p=0,030)	Só se aplica à subsecção de pacientes com bronquiectasias.
Valery et al ^b	89 crianças indígenas (1–8 anos) com bronquiectasias ou doença pulmonar supurativa crônica. ≥1 agudização em 112 meses; 45 aleatoriamente com azitromicina, 44 com placebo	Ensaio controlado, multicentro, dupla ocultação, aleatorizado.	Taxa de agudização de bronquiectasias.	Taxa de agudização com azitromicina (rácio de taxa de incidência 0,50; 95% IC 0,35–0,71; p<0,0001). Aumento da resistência bacteriana no grupo azitromicina (p=0,002)	Duração variável do tempo em que receberam antibióticos (12–24 meses).
Serisier et al ^b	42 doentes adultos com bronquiectasias, ≥2 agudizações no último ano e isolamento de <i>P. aeruginosa</i> sensível à ciprofloxacina; 20 aleatoriamente sob placebo, 22 sob dupla libertação de ciprofloxacina para inalação.	Ensaio controlado por placebo, dupla ocultação, multicêntrico, aleatorizado.	Redução na densidade bacteriana de <i>P. aeruginosa</i> e tempo até à agudização seguinte.	Redução da densidade bacteriana <i>P. aeruginosa</i> comparada com placebo (-4,2±3,7 vs. -0,08±3,8 log ₁₀ CFU/g, p=0,002). Taxas de agudização mais baixas no grupo da ciprofloxacina (8(40%) vs. 17 (77%), OR 0,2, 95% IC 0,04 a 0,89, p=0,027 por teste exato de Fisher).	Um indivíduo não desenvolveu <i>P. aeruginosa</i> . Doentes mais velhos no ramo ciprofloxacina. Estudo pequeno.
Wong et al ¹¹	141 doentes (>18 meses) com bronquiectasias e pelo menos uma agudização no último ano; 70 aleatoriamente sob azitromicina, 71 sob placebo.	Ensaio controlado por placebo, dupla ocultação, aleatorizado.	Taxa de agudização em 6 meses, alteração da FEV ₁ .	Redução das agudizações no grupo da azitromicina (rácio da taxa 0,38, 95% IC 0,26 a 0,54; p<0,0001). Alterações não significativas no FEV ₁ entre os dois grupos (0,041, 95% IC -0,03 a 0,12; p=0,251).	A tosse não foi incluída na definição de agudização. Sem diferenças entre grupos nas agudizações baseadas em sintomas.
Altenburg et al ¹⁰	83 doentes >18 anos com bronquiectasias; 43 aleatoriamente sob 250mg de azitromicina uma vez por dia, 40 sob placebo durante 52 semanas	Ensaio controlado, aleatorizado.	Número de agudizações infecciosas. Função pulmonar, qualidade de vida.	Redução absoluta do risco com azitromicina: 33,5% (95% IC 14,1% a 52,9%). Melhoria na qualidade de vida no grupo da azitromicina quando comparado com placebo (p=0,047). FEV ₁ subiu em 1,03 durante 3 meses com o grupo da azitromicina	Ensaio em geral bem conduzido.
Wilson et al ¹²	124 doentes (>18 anos) com bronquiectasias sem fibrose quística idiopática ou pós-infecciosa, com cultura respiratória positiva para patogénico respiratório; 60 aleatoriamente colocados sob 32,5 mg, 64 sob placebo durante 28 dias com 56 das de seguimento	Ensaio de fase II controlado, multicêntrico, dupla ocultação, aleatorizado.	Redução na carga bacteriana na expetoração. Tempo até à agudização seguinte, alteração na linha de base FEV ₁ /FVC.	Carga bacteriana significativamente reduzida com ciprofloxacina nebulizada (p<0,001) (-3,62 log ₁₀ CFU/g (intervalo -9,78–5,02 log ₁₀ CFU/g)) comparado com placebo (-0,27 log ₁₀ CFU/g (intervalo -7,96–5,25 log ₁₀ CFU/g)). Redução não significativa das agudizações no grupo da ciprofloxacina (HR estimado 0,802, 95% IC 0,443 a 1,454; p=0,605).	Excluiu outras causas de bronquiectasias.

FEV₁, volume expiratório forçado em 1 segundo; FVC, capacidade vital forçada.

dias em oito pacientes.⁴ Ainda que a azitromicina seja uma escolha de antibiótico atraente, graças à periodicidade de toma de uma vez por dia, algo que poderá ajudar a melhorar a adesão, a questão da resistência aos macrólidos deve ser tida em conta. O ensaio AZI-STOP (*Open Trial With Randomized Withdrawal of Treatment, to Evaluate the Efficacy of Azithromycin in the Treatment of Children With Non Cystic Fibrosis Bronchiectasis*) (NCT02531984) foi registado como um estudo aleatório, multicêntrico, prospetivo e comparativo para investigar a azitromicina na prevenção da agudização de bronquiectasias com os resultados esperados.⁷

Foram vários os ensaios a olhar para o tratamento de longa duração de bronquiectasias sem fibrose quística (FQ) em pacientes adultos.^{8–12} RESPIRE 1 e 2 (*Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Comparing Ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID (Twice a Day) Intermittently Administered for 28 Days on / 28 Days Off or 14 Days on / 14 Days Off Versus Placebo to Evaluate the Time to First Pulmonary Exacerbation and Frequency of Exacerbations in Subjects With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*) foram conduzidos em adultos que avaliaram a inalação de 32,5 mg de ciprofloxacina em pó seco quando comparado a um placebo em dois ensaios 2x2, comparando 14 dias com 21 dias. Diferiram em termos de resultados, com RESPIRE 1 a revelar significância estatística em termos de período de tempo entre agudizações e frequência reduzida no ramo dos 14 dias, mas não no ensaio de 21 dias. No entanto, tal não foi replicado no ensaio RESPIRE 2.⁹ A ciprofloxacina foi igualmente estudada em comparação com um placebo em doentes adultos (idade >18

anos) com bronquiectasias sem FC com uma cultura respiratória positiva. Observou-se uma redução significativa na carga bacteriana nos que foram aleatoriamente colocados sob tratamento com ciprofloxacina nebulizada durante 28 dias (p<0.001), mas observou-se uma redução não significativa nas agudizações.¹² A ciprofloxacina foi investigada no estudo ORBIT 2, que comparou a libertação dupla nebulizada de ciprofloxacina contendo «ciprofloxacina lipossómica para inalação (150 mg em 3 ml) e ciprofloxacina livre (60 mg em 3 ml)»,⁸ mas este estudo tinha definido especificamente como alvo os doentes que tinham desenvolvido *P. aeruginosa* sensível à ciprofloxacina. A informação acerca da possibilidade de afetar as taxas de agudização (8 (40%) vs. 17 (77%), OR 0,2, 95% IC 0,04 a 0,89, p=0,027 por teste exato de Fisher) foi limitada pela dimensão modesta da amostra.⁸ A azitromicina foi investigada pelos ensaios BAT (bronquiectasias e tratamento por azitromicina de longa duração) e EMBRACE (eficácia dos macrólidos em pacientes com bronquiectasias com recurso a azitromicina para controlar as agudizações), mas com uma diferença de duração do tratamento de 12 e 6 meses, respetivamente.^{10 11} O controlo aleatorizado de BAT dividiu aleatoriamente 83 pacientes >18 anos por um tratamento com azitromicina (250 mg uma vez por dia) ou com placebo durante 52 semanas e investigou a taxa de agudização juntamente com alterações na função pulmonar e na qualidade de vida. Este sugeriu benefícios em termos de redução da taxa de agudização, função pulmonar e qualidade de vida, mas com um aumento da resistência aos macrólidos.¹⁰ O ensaio EMBRACE investigou o tratamento ao longo de 6 meses com azi-

tromicina seguido de 6 meses de acompanhamento e constatou uma redução relativa de 62% em termos de taxa de agudização nos 6 meses do período de tratamento com azitromicina (rácio de taxa 0,38, 95% IC 0,26 a 0,54; $p < 0,0001$). No entanto, os grupos não diferiram significativamente em termos de agudização baseada nos sintomas. A tosse não foi incluída na sua definição de agudização, dependendo mais da cor da expectoração, no volume e na dispneia.¹¹ Seria interessante realizar ensaios adicionais com comparações diretas de diferentes antibióticos na redução da taxa de agudização, mas estes seriam sempre sensíveis a padrões de resistência específicos, bem como à prevalência de organismos.

Conclusões clínicas

- ▶ A azitromicina pode ser um antibiótico alternativo ao tratamento das agudizações, mas devem ser consideradas evidências de resistência aos macrólidos. (Nota B)
- ▶ Existe alguma evidência em adultos de que os antibióticos podem ajudar a reduzir a taxa de agudização, adiando o período até à agudização seguinte. Existem poucos ensaios que envolvam diretamente crianças (apenas um encontrado até à data). (Nota D)
- ▶ Sem evidências em adultos da superioridade de um antibiótico em relação a outro na prevenção das agudizações a longo prazo. Sem ensaios diretamente em crianças que o avaliem (Nota D).

Elizabeth Clare Gregson

General Paediatrics, Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield, UK

Correspondência para Dr. Elizabeth Clare Gregson, General Paediatrics, Sheffield

Children's NHS Foundation Trust, Sheffield S10 2TH, UK; elizabeth.gregson@nhs.net

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente para publicação Não requerido.

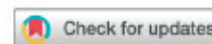
Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisado externamente por pares.

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo) 2019. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.



Recebido a 14 de maio de 2019
 Revisto a 6 de julho de 2019
 Aceito a 8 de julho de 2019
 Publicado primeiro online a 20 de julho de 2019.

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-318134>



Arch Dis Child 2019;104:1013–1016. doi:10.1136/archdischild-2019-317562

REFERÊNCIAS

- 1 Pasteur MC, Bilton D, Hill AT on behalf of the British Thoracic Society Bronchiectasis (non-CF) Guideline Group. British Thoracic Society Guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65:i1–i58.
- 2 Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018;392:866–79.
- 3 NICE guidelines (NG117). Bronchiectasis (non-cystic fibrosis), acute exacerbation: antimicrobial prescribing, 2018.
- 4 Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, et al. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:1197–206.
- 5 Ailiyaer Y, Wang X, Zhang Y, et al. A prospective trial of nebulized amikacin in the treatment of bronchiectasis exacerbation. *Respiration* 2018;95:327–33.
- 6 Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:610–20.
- 7 <https://clinicaltrials.gov/show/study/NCT02531984>. (Accessed 14 Apr 2019)
- 8 Serisier DJ, Bilton D, De Soya A, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:812–7.
- 9 Chotirmall SH, Chalmers JD. RESPIRE: breathing new life into bronchiectasis. *Eur Respir J* 2018;51:1702444.
- 10 Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1251–9.
- 11 Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660–7.
- 12 Wilson R, Welte T, Polverino E, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2013;41:1107–15.

Archives of Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

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

Why read?

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



Find out more
adc.bmj.com

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

BMJ

Join our online communities:

[@qADC_BMJ](https://twitter.com/qADC_BMJ) [f /ADC.BMJ](https://www.facebook.com/ADC.BMJ)

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