

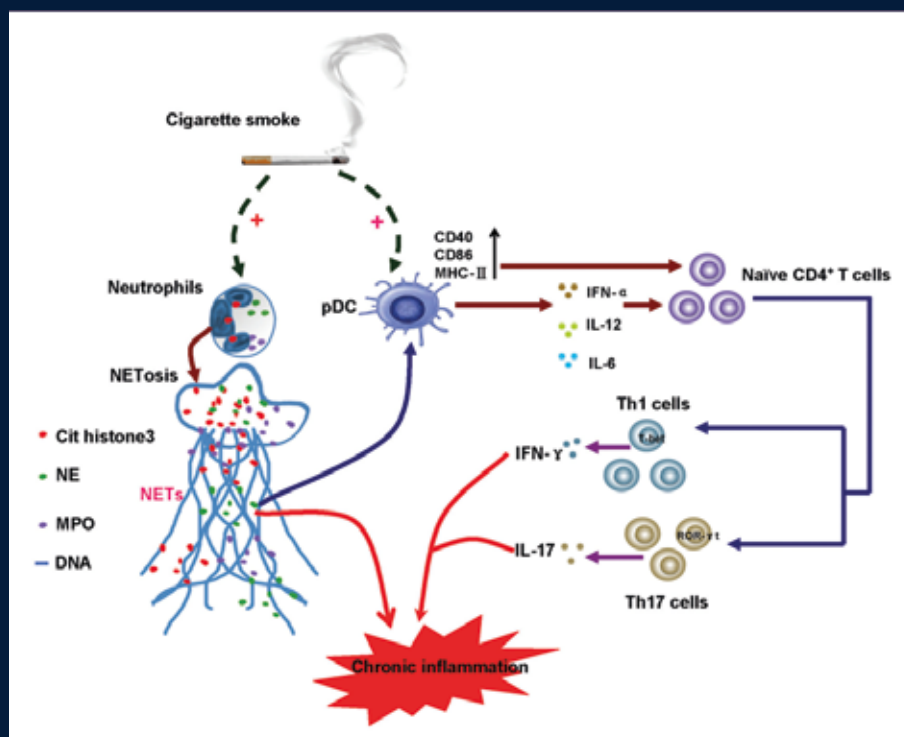
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa





Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®

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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO ANORO COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifrenatato).

FORMA FARMACÉUTICA Pó para inalação em recipiente unidose.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** *Adultos* A dose recomendada é uma inalação 1x/dia. Deve ser administrado 1x/dia à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilatação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. *Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado* Não é necessário ajustar a posologia. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. *População pediátrica* Não existe utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória.

CONTRAINDICAÇÕES Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO *Asma:* Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi

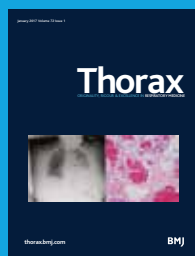
estudado nesta população. **Broncospasmo paradoxal:** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Não se destina a utilização aguda:** Não está indicado para o tratamento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

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society
Impact Factor: 8.272

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)

M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK) J-L Pepin (France)

R Chambers (UK) M Polkey (UK)

T Coleman (UK) J Quint (UK)

GJ Criner (USA) N Rahman (UK)

J Davies (UK) K Robinson (USA)

A Floto (UK) S Shaheen (UK)

M Griffiths (UK) R Stevens (USA)

L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf

N Hopkinson (UK) (The Netherlands)

S Janes (UK) C Wainwright

B Kampman (UK) (Australia)

T Wilkinson (UK) B Mohlekesi (USA)

P Wolters (USA) P O'Byrne (Canada)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

R Szczesniak (USA)

B Wagner (USA)

Y Wang (UK)

Journal Club Editor

J Quint (UK)

President, British Thoracic Society

Professor E Chilvers

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax.

Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics.

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

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

Índice Volume 1 Número 6 Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood novembro / dezembro 2017

Edição Portuguesa N.º 6 novembro / dezembro 2017 - Volume 1

245 Editorial

248 Editorial

248 Gestão pós-natal de malformações pulmonares congénitas assintomáticas: avançando no sentido de decisões baseadas em evidências

250 Artigo Original

250 A história natural de lesões pulmonares quísticas congénitas diagnosticadas antes do nascimento: seguimento a longo prazo de 119 casos

255 Doença pulmonar pediátrica

255 Compromisso da estrutura e função pulmonares na transição da 1ª para a 2ª década de vida, em crianças sobreviventes de parto prematuro

264 Sono

264 A síndrome de apneia obstrutiva do sono em adolescentes

273 Doença pulmonar obstrutiva crónica

273 Correlações socioambientais da atividade física em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

280 Associação entre exposição atmosférica a partículas ambientais de dimensões finas e doença pulmonar obstrutiva crónica: resultados de um estudo transversal realizado na China



Thorax

com artigos do
**Archives of
Disease in Childhood**

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

Diretores Médicos

Carlos Robalo Cordeiro

Jaime Correia de Sousa

Mário Morais de Almeida

Teresa Bandeira

Comissão Científica

Cristina Bárbara

Elisa Pedro

José Alves

Rui Costa

Teresa Bandeira

Venceslau Hespanhol

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



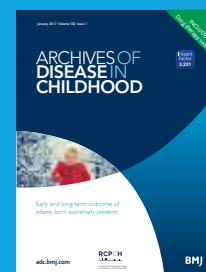
L10N
MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE
Av. Ressano garcia, 39-7º Esq. 1070-234 Lisboa
www.l10n.pt
Paginação e impressão
Printipo - Indústrias Gráficas, Lda.
SULIM | Park - Alto da Bela Vista
Estrada de Paço de Arcos, N.º 77 - Pavilhão 20
2735-308 Cacém

Periodicidade: 6 números anuais

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

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

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



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.265

Journal of the Royal College of
Paediatrics and Child Health

Disclaimer:

ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd (a wholly owned subsidiary of the British Medical Association) and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The owners grant editorial freedom to the Editor of ADC. ADC follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the Royal College of Paediatrics and Child Health or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement.

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

Copyright © 2017 BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited, Bengaluru & Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper from sustainable forests. ADC (ISSN No: 0003-9888) is published monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431 and additional mailing offices. POSTMASTER: send address changes to Archives of Disease in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic
Society

Professor MDL Morgan

Publisher

Claire Rawlinson

Associate Publisher

Henry Spilberg

Guidelines for Authors and Reviewers

Full instructions are available online
at <http://thorax.bmj.com/fora>. Articles
must be submitted electronically
<http://mc.manuscriptcentral.com/thorax>.
Authors retain copyright but are
required to grant *Thorax* an exclusive
licence to publish <http://journals.bmj.com/site/authors/editorial-policies>.
xhtml#copyright

Impact Factor: 8.272

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
R Chambers (UK)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
B Kampman (UK)
M Kolb (Canada)
B Mohkelesi (USA)

P O'Byrne (Canada)
JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Shaheen (UK)
R Stevens (USA)
A Vonk noordegraaf
(The Netherlands)
C Wainwright (Australia)
T Wilkinson (UK)

Statistical Editors

V Cornelius (UK)
A Douiri (UK)
N Hamblett (USA)
D Lederer (USA)
R Szczesniak (USA)
B Wagner (USA)

Journal Club Editor

J Quint (UK)

Contact Details

Editorial Office

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

British Thoracic Society

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

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions

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

Display Advertising Sales

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

Online Sales Advertising

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

Jim Cunningham
T: +1 201 767 4170
E: jcunningham@cunnasso.com

Author Reprints

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

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Production Editor

Emma Chan
E: production.thorax@bmj.com

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2017

Print
£752; US\$1832; €1268

Online

Site licences are priced on
FTE basis and allow access
by the whole institution.
Details available online at
<http://journals.bmj.com/site/subscribe> or
contact Subscription
(see above right).

Personal print or online only and institutional print subscriptions may be
purchased online at <http://journals.bmj.com/site/subscribe?thorax>
(payment by MasterCard/Visa only).

Residents of some EC countries must pay VAT; for details call us or visit
<http://www.bmj.com/company/eu-vat-rates/>

Personal Rates 2017

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

Online only

£173; US\$338; €234

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

Editorial

Neste sexto número da tradução de artigos selecionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease of Childhood*, dedicados aos Sócios das Sociedades Científicas de Pneumologia, Alergologia e Imunologia Clínica, Medicina Geral e Familiar e Pediatria destacamos o artigo “A história natural de lesões pulmonares quísticas congénitas diagnosticadas antes do nascimento: seguimento a longo prazo de 119 casos”, uma experiência extensa do GOSH, e que traduz o resultado dos progressos no diagnóstico pré-natal, desta vez aplicado às malformações pulmonares congénitas (MPC). Este progresso permitiu traçar de forma mais clara a história natural das MPC, com implicações para a gestão clínica e para a satisfação e ajuda à decisão dos pais de crianças com MPC. Aliás este artigo mereceu também destaque no editorial do *Thorax*, incluído neste número.

Outro artigo para o qual chamamos a vossa atenção, igualmente do *Thorax*, é “Compromisso da estrutura e função pulmonares na transição da 1ª para a 2ª década de vida, em crianças sobreviventes de parto pretermo”. Não se iludam no foco pediátrico deste artigo. De forma muito clara traça-se aqui a história da futura DPOC, desta vez indubitavelmente de génese precoce e com repercussões na idade adulta que só agora se começam a conhecer, mas já com evidência suficiente de compromisso funcional durante a idade pediátrica.

Mais um elefante a entrar-nos em casa são as partículas atmosféricas PM₁₀ e inferiores, sendo demonstrado de forma clara no artigo “Associação entre exposição atmosférica a partículas ambientais de dimensões finas e doença pulmonar obstrutiva crónica: resultados de um estudo transversal realizado na China” em que concentrações mais elevadas de PM se encontraram fortemente associadas ao desenvolvimento de DPOC e ao declínio da função pulmonar. Queremos aproveitar a oportunidade para desejar Boas Festas e um Ano de 2018 com Alegria, Paz e Esperança num Mundo Melhor.

Teresa Bandeira
Presidente da Sociedade de Pneumologia Pediátrica
Sociedade Portuguesa de Pediatria

Interim Editor in Chief
Nick Brown

Deputy Editors
Patrick Cartledge
(Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)

Statistical Editor
Tim Cole

Social Media and Archimedes Editor
Bob Phillips

Global Health Editor
Nick Brown

Images Editor
Mark Tighe

Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

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

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

International Advisory Board

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

Statistical Advisors

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

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President,
Science & Research

RCPCH

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

The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

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

Online Advertising Sales

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

Reprints Administrator
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Royal College of Paediatrics and Child Health

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

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

Don't wait to read the latest ADC articles

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

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

Subscription Information

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

Institutional rates 2017

Print
£896; US\$1748; €1210

Online

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

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

Personal rates 2017

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

Online only
£183; US\$357; €248

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

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

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

SAÚDE RESPIRATÓRIA Acréscitar Valor num Mundo com Recursos Limitados

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

Michael Porter, NEJM 2010

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

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

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

Inscrição e submissão de resumos

www.IPCRG2018.org



Em colaboração com

GRESF Portugal GRESF Brasil GRAP Espanha GRAP Chile

Gestão pós-natal de malformações pulmonares congénitas assintomáticas: avançando no sentido de decisões baseadas em evidências

Christophe Delacourt^{1,2}

O diagnóstico pré-natal da maioria dos casos de malformações pulmonares congénitas (MPC) revolucionou a nossa opinião sobre estas malformações. Antes de se tornar possível diagnosticar estas malformações antes do nascimento, as mesmas eram, geralmente, descobertas em resultado de complicações. Com a crescente taxa de diagnósticos pré-natais, tornou-se claro que a vasta maioria das MPC são, na verdade, assintomáticas. A maioria das equipas cirúrgicas insistia inicialmente na remoção cirúrgica sistemática destas MPC assintomáticas, de modo a evitar complicações no médio e longo prazo. Estas complicações, como infeção, hemorragia e transformação neoplásica, eram consideradas suficientemente frequentes e/ou graves para justificar excisão cirúrgica preventiva. Contudo, o advento do diagnóstico pré-natal também tornou possível avaliar a evolução clínica em várias crianças com MPC, incluindo casos assintomáticos, melhorando a nossa compreensão do curso natural das MPC e pondo em causa o recurso sistemático a cirurgia. O artigo de Cook *et al*¹ sobre esta matéria alarga ainda mais o nosso conhecimento. Este artigo descreve a evolução clínica de 119 crianças com MPC diagnosticadas antes do nascimento e seguidas num único centro por um período médio de 9,9 anos. A maior parte dos resultados observados neste grupo de crianças confirmam os relatados em publicações anteriores. Primeiro, as complicações neonatais graves são raras, com apenas 7% das crianças neste grupo a necessitarem de cirurgia de emergência durante o período neonatal, um valor muito próximo dos 6% relatados no estudo multicêntrico realizado por Ruchonnet-Mettrailler *et al*.²

Segundo, o desaparecimento pós-natal das MPC ocorre apenas em casos raros, quatro crianças (6%) neste grupo. Por último, a infeção não constitui a indicação predominante para cirurgia; neste grupo, das 43 crianças submetidas a cirurgia após o período neonatal, apenas em 11 (26%) isso se deveu a infeção.

A principal vantagem deste grupo reside no facto de proporcionar uma mediana de cerca de 10 anos de seguimento de 68 crianças tratadas conservadoramente. Não ocorreram quaisquer infeções nestas crianças. A taxa de infeção geral em crianças não submetidas a cirurgia durante o período neonatal foi de 10%. As infeções ocorreram quando as crianças ainda eram bastante pequenas, com uma mediana de idades aquando da cirurgia de 1,6 anos. A taxa de infeção foi baixa neste grupo, mas, mesmo assim, superior aos 3% relatados por Ng *et al*³ para os primeiros 5 anos de vida, ou ao valor de 1% relatado por Delestrain *et al*⁴ para os primeiros 2 anos. Estes resultados põem em causa a necessidade de excisão sistemática das MPC e, sem dúvida, serão utilizados para argumentar a favor da espera vigilante. No entanto, este grupo também apresenta vários pontos fracos que limitam as suas conclusões e deixam muitas questões em aberto:

► Será que todas as MPC seguem o mesmo curso natural e de que forma deveremos classificá-las? Apesar de se pensar serem o resultado de mecanismos patogénicos comuns, as MPC são altamente heterogéneas em termos de dimensão e aspeto. A imagiologia pré-natal e pós-natal das MPC proporciona informações sobre aspetos fenotípicos, muitos dos quais podem ser encontrados em conjunto na mesma criança: quistos, densidades, áreas hiperlucuentes, vascularização sistémica. Continua a desconhecer-se o impacto do fenótipo sobre a taxa de complicações, e este grupo não proporciona informações sobre esta questão. Não existe uma descrição fenotípica clara. Em vez disso, o diagnóstico patológico é previsto, mas é sabido que não é possível prever com precisão este diagnóstico com recurso a imagiologia. Clinicamente, é tentador assumir que a taxa de complicações a longo prazo pode diferir entre pequenas MPC limitadas a um segmento pulmonar com aspeto hiperluciente e grandes malformações macrocísticas. Existe, por conseguinte, uma necessidade urgente de estabelecer coortes multicêntricas prospectivas de grandes dimensões com base nos traços fenotípicos e não no diagnóstico patológico previsto. Somente estratégias deste tipo poderão conse-

guir prever com fiabilidade a ocorrência de complicações com base nas informações a que o médico responsável pelo tratamento da criança tem acesso (isto é, dados de imagiologia).

► De que forma devemos lidar com a questão da potencial transformação neoplásica das MPC? Os autores salientam que não foi observado nenhum caso de doença oncológica neste grupo, mas este estudo não tem o poder estatístico necessário, nem a duração suficiente, para excluir esta possibilidade. Os autores podem argumentar com razão que o blastoma pleuropulmonar (BPP) e a MPC são entidades patológicas diferentes. Os BPP são detetados muito raramente antes do nascimento⁵ e não podem ser considerados como correspondendo a uma transformação neoplásica da MPC. A verdadeira questão diz respeito à identificação de mutações *KRAS* em ilhotas mucinosas de malformações macrocísticas, e a notificações de casos que associam o carcinoma bronquíolo-alveolar e a MPC cística. Os autores esquivam-se à questão argumentando que esta transformação seria excecionalmente rara, tendo em conta o pequeno número de casos relatados. Mas, estarão os pais dispostos a aceitar um risco indefinido de doença oncológica precoce no seu filho, mesmo que este risco seja considerado muito pequeno? São necessários estudos moleculares envolvendo grupos grandes para determinar a taxa precisa de mutações *KRAS* em MPC, e o fenótipo exato de MPC associado a estas mutações, para melhorar as informações proporcionadas aos pais. Se conseguirmos confirmar, em grupos grandes, que, na verdade, as mutações *KRAS* apenas são encontradas em grandes MPC macrocísticas, isto facilitaria um avanço no sentido de linhas de orientação consensuais para remoção cirúrgica ou gestão conservadora, consoante os resultados imagiológicos.

► Que papel deverão desempenhar os pais no debate sobre se a cirurgia deve ou não ser realizada? O diagnóstico pré-natal de uma MPC é angustiante para os pais. Uma ausência de complicações aquando do nascimento ou durante os primeiros meses de vida tranquiliza os pais e reconcilia-os com a ideia de que a MPC poderá não ter um impacto significativo e que o filho poderá conseguir levar uma vida normal. No entanto, é improvável que os pais esqueçam que o filho é portador de uma MPC, e as consultas regulares com um especialista relembra-os uma e outra vez desta realidade. Temos de evitar mudar abruptamente de um

¹Pneumologie Pédiatrique, APHP, Hôpital NeckerEnfants Malades, Paris, France

²Faculty of Medicine, Université Paris-Descartes, Paris, France

Correspondência para Professor Christophe Delacourt, Service de Pneumologie Pédiatrique, Hôpital NeckerEnfants Malades, 149-161 rue de Sèvres, 75015 Paris; christophe.delacourt@nck.aphp.fr

dogma de «cirurgia para tudo» para o dogma diametralmente oposto de «nenhuma cirurgia». Em resposta ao risco teórico de infecção da malformação do seu filho, não é raro observar a implementação espontânea, por alguns pais, de medidas para minimizar este risco. A ansiedade pode levar os pais a implementar medidas desproporcionadas em alguns casos, tais como evitar atividades com outras crianças, as quais poderão, paradoxalmente, ser prejudiciais para a qualidade geral do desenvolvimento do filho. Além disso, muitos pais continuam a sentir-se desconfortáveis com um prognóstico a longo prazo indeterminado para a malformação do filho, e isto poderá modificar o seu comportamento para com a criança, afetando, potencialmente, o bem-estar da família. Claramente, as decisões que propomos, as quais se baseiam em tantas incertezas, deverão ter em consideração os sentimentos dos pais. A completa excisão cirúrgica de

uma MPC é angustiante para as famílias, mas, pelo menos, cura completamente a condição, e isto pode ser altamente benéfico para a vida familiar. A maioria das MPC pode ser excisada por toracoscopia, a qual se caracteriza por baixa morbidade e apenas pequenas cicatrizes.⁶ As morbilidades incisionais a longo prazo associadas à toracotomia posterolateral convencional, tais como escoliose e deformidade da parede torácica, foram praticamente eliminadas através da utilização de toracoscopia. Estes progressos na cirurgia torácica pediátrica também têm de ser tidos em consideração no debate cirúrgico.

Contribuições CD escreveu o editorial

Conflitos de interesses Nada a declarar

Consentimento do doente O detalhe foi removido desta descrição do caso/essas descrições de casos para garantir o anonimato. Os editores e revisores viram as informações detalhadas disponíveis e estão satisfeitos com a informação que faz backup do caso que o autor está a fazer.

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) 2017. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Delacourt C. Arch Dis Child 2017;102:789–790

Recebido a 31 de maio de 2017

Aceite a 2 de junho de 2017

Publicado primeiro online a 4 de julho de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311233>

<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311233>

REFERÊNCIAS

1. Cook J, Chitty LS, Coppi PD, et al. The natural history of prenatally diagnosed congenital cystic lung lesions: long-term follow-up of 119 cases. Arch Dis Child 2017. [Epub ahead of print: 5 Jun 2017].
2. Ruchonnet-Mettrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. Pediatrics 2014;133:e1285–291.
3. Ng C, Stanwell J, Burge DM, et al. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. Arch Dis Child 2014;99:432–7.
4. Delestrain C, Khen-Dunlop N, Hadchouel A, et al. Respiratory Morbidity in Infants Born With a Congenital Lung Malformation. Pediatrics 2017;139:e20162988.
5. Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? J Pediatr Surg 2016;51:33–7.
6. Adams S, Jobson M, Sangnawakij P, et al. Does thoracoscopy have advantages over open surgery for asymptomatic congenital lung malformations? An analysis of 1626 resections. J Pediatr Surg 2017;52:247–51.

BMJ Open Respiratory Research

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

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

Why submit?

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

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



BMJ

Join our online communities:

Twitter: @BMJOpen_Resp Facebook: /bmjopen.respiratory



Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

A história natural de lesões pulmonares quísticas congênitas diagnosticadas antes do nascimento: seguimento a longo prazo de 119 casos

James Cook,¹ Lyn S Chitty,^{2,3,4} Paolo De Coppi,^{5,6} Michael Ashworth,⁷ Colin Wallis¹

¹Department of Paediatric Respiratory Medicine, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

²Department of Fetal Medicine, University College Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

³Genetics and Genomic Medicine Section, Institute of Child Health, University College London, London, UK

⁴Department of Clinical Genetics, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London

⁵Department of Paediatric Surgery, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

⁶Stem Cells and Regenerative Medicine Section, Institute of Child Health, University College London, London

⁷Department of Pathology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

Correspondência para

Dr Colin Wallis, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London WC1N 3JH, UK; colin.wallis@gosh.nhs.uk

Recebido a 15 de maio de 2016
Revisto a 11 de abril de 2017
Aceite a 12 de abril de 2017
Publicado primeiro online a 5 de junho de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313195>

Para citar: Cook J, Chitty LS, De Coppi P, et al. Arch Dis Child 2017;102:798–803.

RESUMO

Contexto Uma escassez de evidências sobre a história natural de malformações congênitas das vias aéreas pulmonares (MCVAP) e do sequestro pulmonar (SP) resultou em divergências na estratégia de tratamento de casos assintomáticos.

Métodos Descrevemos o curso clínico a longo prazo de 119 crianças diagnosticadas com estas lesões no Great Ormond Street Hospital (GOSH). Os casos foram identificados através da base de dados de doentes do GOSH. A inclusão no estudo exigia a identificação de uma lesão pulmonar quística em ecografia pré-natal e confirmação de MCVAP/SP em imagiologia por TC pós-natal. Foram incluídos doentes seguidos por um período mínimo de 5 anos.

Resultados Cinquenta e um (51), (43%) doentes foram tratados cirurgicamente; 8 (6,7%) numa situação de emergência durante o período neonatal, 6 (5,1%) eletivamente devido a características preocupantes detetadas em exames de TC, 20 (17%) após aconselhamento médico, 1 (0,8%) no seguimento de uma infeção respiratória grave e em 5 (4,2%) a indicação não era clara. A indicação em 11 (9,2%) doentes foi infeção respiratória recorrente, sendo a idade mediana para a cirurgia de 1,6 anos (intervalo: 0,4 a 4,6 anos). Não foram identificados quaisquer casos de malignidade nos exames histológicos das lesões resseccionadas. Sessenta e oito (68) (57%) doentes foram tratados de forma conservadora por um período mediano de 9,9 anos (intervalo: 5,2 a 18 anos). Sete doentes (10%) receberam alta hospitalar, um foi seguido noutro local (1,5%) e oito (11%) foram perdidos para o seguimento. Em quatro doentes (5,9%), a lesão desapareceu espontaneamente. Cinquenta e dois (52) doentes (76%) continuaram a ser seguidos e permaneceram assintomáticos.

Conclusões Esta é uma das maiores séries de casos que documentam a história natural de MCVAP e SP após diagnóstico pré-natal e demonstra que o tratamento conservador constitui uma opção razoável em casos selecionados.

INTRODUÇÃO

Os exames de rotina para deteção de anomalias fetais, conjuntamente com os avanços verificados na tecnologia ultrassonográfica, resultaram num aumento da deteção pré-natal de malformações pulmonares congénitas (MPC), com uma prevalência atual estimada de 4,15 por cada 10 000 nascimentos.¹ O complexo MPC representa um grupo heterogêneo de alterações que inclui malformações congénitas das vias aéreas pulmonares (MCVAP), sequestros pulmonares (SP), quistos broncogénicos, atresias brônquicas e formas híbridas destas lesões.

As malformações congénitas das vias aéreas pulmonares e os SP são de particular interesse clínico, devido ao contínuo debate que rodeia o seu tratamento pós-natal.^{2,3}

Ambas as lesões são detetadas mais frequentemente durante a gravidez, normalmente no

O que já se sabe sobre este tema?

- A identificação accidental de lesões pulmonares quísticas em exames pré-natais é cada vez mais comum.
- A escassez de evidências sobre a história natural das lesões tem contribuído para estratégias de tratamento divergentes.
- A maioria dos centros cirúrgicos a nível mundial opta por resseccionar todas as lesões identificadas.

O que este estudo vem acrescentar?

- Este é o primeiro seguimento a longo prazo de lesões assintomáticas tratadas de forma conservadora (mediana de 9,9 anos).
- O risco de infeção recorrente é inferior a 10% e diminui após o segundo ano.
- Não foram identificados quaisquer casos de malignidade.

exame de rotina para deteção de anomalias realizado às 20 semanas, sendo que a prevalência de MCVAP para o nascimento varia entre 1 em 11 000 e 1 em 35 000.⁴⁻⁶

A caracterização anatómica detalhada de MCVAP e SP pode ser feita durante o período pós-natal utilizando TC de alta resolução,⁷ constituindo um achado frequente as lesões híbridas que contêm componentes quísticos e de sequestro. Contudo, o diagnóstico definitivo de uma lesão cística exige exame histológico.⁸

A resseção de MCVAP e SP sintomáticas no período neonatal é indicada e não é alvo de debate. No caso das lesões assintomáticas, a decisão é menos clara. Os defensores de uma abordagem expectante sugerem que antes da introdução da aquisição de imagens para deteção de anomalias fetais, estas lesões raramente eram identificadas como patogénicas, que o risco de complicações na maioria dos casos é baixo⁹ e que o desaparecimento espontâneo pós-natal é possível.¹⁰ Contudo, dúvidas quanto à segurança desta abordagem, devido à possibilidade de transformação maligna e infeção recorrente, resultaram no facto de, a nível mundial, cerca de 70% das lesões serem submetidas a resseção.¹¹

Até à data não existiam estudos a longo prazo destinados a determinar a história natural destas lesões e que permitissem fundamentar a tomada de decisões com base em evidências. Descrevemos o curso clínico de uma coorte de crianças nascidas entre 1996 e 2009 e que foram encaminhadas para

o Great Ormond Street Hospital (GOSH) após um diagnóstico pré-natal de MCVAP ou SP, tendo sido seguidas entre 5 a 18 anos.

MÉTODOS

Os casos foram identificados a partir de uma base de dados mantida prospetivamente de fetos com um diagnóstico de MPC feito através de ecografia pré-natal no University College Hospital, Londres e encaminhados para o GOSH. Foram relatados previamente dados detalhados de ecografias fetais e do curso pós-natal inicial respeitantes a muitos casos incluídos nesta coorte.¹² Casos adicionais referenciados por outros centros foram identificados através da base de dados de doentes do GOSH. A inclusão no estudo exigia confirmação radiológica de MCVAP ou SP em exames de imagiologia por TC após o nascimento. De modo a proporcionar um período de seguimento adequado, apenas foram incluídos no estudo os doentes seguidos por um período mínimo de 5 anos.

Todos os doentes tinham informações demográficas e resultados de exames de imagiologia por TC registados. Dados adicionais registados para a coorte tratada de forma conservadora incluíam a data da última consulta hospitalar e o estado do seguimento: seguimento continuado, perdido para o seguimento ou doente com alta hospitalar estando os motivos registados. Os dados registados para a coorte de doentes tratados cirurgicamente incluíam a indicação para cirurgia, a idade para a cirurgia e as características histológicas da lesão resseccionada.

Este projeto foi registado como uma avaliação dos serviços no departamento de auditorias clínicas do GOSH.

RESULTADOS

Foram identificados cento e dezanove (119) casos encaminhados para o GOSH (62 (52%) raparigas, 57 (48%) rapazes). Todos os doentes tinham um diagnóstico de uma MPC na sequência de ecografia pré-natal e um diagnóstico radiológico de MCVAP e/ou SP confirmado em TC pós-natal.

Sessenta e oito (57%) doentes foram seguidos de forma conservadora. A duração mediana do seguimento foi de 9,9 anos (intervalo: 5,2 a 18 anos). Deste grupo, foi diagnosticada MCVAP através de imagiologia por TC em 36 (53%) doentes, SP em 27 (39%) doentes e uma lesão híbrida em 5 (7,4%) doentes. Sete doentes (10%) receberam alta hospitalar, quatro dos quais (5,9%) no seguimento de desaparecimento espontâneo da lesão confirmado por exame de TC. Oito doentes (11%) foram perdidos para o seguimento e um doente (1,5%) foi seguido noutro local depois de a família se ter mudado. Dos 52 doentes (76%) que continuaram a ser seguidos no GOSH, todos permaneceram assintomáticos e nenhum teve de ser encaminhado para intervenção cirúrgica devido a infeção recorrente ou a preocupações relacionadas com transformação maligna.

Cinquenta e um (51) doentes (43%) foram submetidos a resseção cirúrgica da lesão identificada (quadro 1). Oito (6,7%) foram submetidos a cirurgia de emergência durante o período neonatal. Em cada um destes casos, existiam evidências de compromisso respiratório e, em dois casos (1,7%), este estava igualmente associado a deslocamento mediastinal. Dos restantes 43 doentes (36%) submetidos a cirurgia, a idade mediana para a cirurgia era de 1,2 anos (intervalo: 0,2 a 5,1 anos). A indicação para resseção em quatro doentes (3,4%) foi a presença de características preocupantes no exame de TC inicial, incluindo: grande tamanho associado a deslocamento mediastinal em dois doentes (1,7%), grande tamanho e compressão de pulmão saudável num doente (0,8%) e presença de um quisto cheio de líquido num doente (0,8%). Dois doentes (1,7%) foram submetidos a resseção devido a alteração preocupante do aspeto da lesão no exame de TC de vigilância: um aspeto mais sólido num doente (0,8%) e um aumento do tamanho num doente (0,8%). Vinte doentes (17%) foram submetidos a cirurgia eletiva no seguimento de aconselhamento médico (quadro 1, figura 1). Onze doentes (9,2%) foram submetidos a cirurgia devido a antecedentes de infeção respiratória recorrente (quadro 2). Deste grupo, três doentes (2,5%) foram encaminhados por outros centros especificamente para

Quadro 1 Casos tratados cirurgicamente

Total, n (% de todos os casos)	51 (43)
Cirurgia no período neonatal, n (% de todos os casos)	8 (6,7)
Idade mediana para a cirurgia, dias (intervalo)	6 (2 - 20)
Cirurgia após o período neonatal, n (% de todos os casos)	43 (36)
Idade mediana para a cirurgia, anos (intervalo)	1,2 (0,2 - 5,1)
Indicação para cirurgia após o período neonatal, n (% de todos os casos)	
Características preocupantes em TC inicial	4 (3,4)
Características preocupantes em TC de vigilância	2 (1,7)
Infeções respiratórias recorrentes relatadas	11 (9,2)
Infeção respiratória isolada	1 (0,8)
Eletivos (aconselhamento médico)	20 (17)
Não claros	5 (4,2)
Classificação histológica, n (% de casos cirúrgicos)	
MCVAP (tipo 1)	23 (45)
MCVAP (tipo 2)	9 (18)
MCVAP (não tipificada)	4 (7,8)
SP	7 (13)
Lesão híbrida	1 (2,0)
Atresia brônquica	3 (5,9)
Enfisema lobar	1 (2,0)
Quisto broncogénico	2 (3,9)
Divertículo traqueal	1 (2,0)
Evidência histológica de malignidade, n (% de casos cirúrgicos)	0 (0)
Evidência histológica de inflamação, n (% de casos cirúrgicos)	
Nenhuma	27 (53)
Aguda	20 (39)
Crónica	4 (7,8)

MCVAP, malformação congénita das vias aéreas pulmonares; SP, sequestro pulmonar.

cirurgia no seguimento de infeção recorrente durante o seguimento local. Nos doentes com infeção respiratória recorrente, a idade mediana para a cirurgia era de 1,6 anos (intervalo: 0,4 a 4,6 anos). O número de doentes submetidos a resseção diminuiu após o segundo ano e nenhum doente necessitou de intervenção cirúrgica para além dos 5 anos de idade (quadro 2, figura 2). Um doente (0,8%) foi submetido a cirurgia no seguimento de uma infeção respiratória grave isolada que exigiu ventilação. Não se registaram quaisquer outras complicações, como pneumotórax, hemotórax, abscesso ou empiema. Em cinco doentes (4,2%), a indicação para resseção não é clara com base na correspondência. Não se verificaram mortes no seguimento de intervenção cirúrgica eletiva. Os detalhes de outras complicações cirúrgicas não foram registados para este estudo. O exame histológico das 51 amostras resseccionadas revelou MCVAP (tipo 1) em 23 (45%) amostras, MCVAP (tipo 2) em 9 (18%), MCVAP (não tipificada) em 4 (7,8%), SP em 7 (13%), uma lesão híbrida em 1 (2,0%), atresia brônquica em 3 (5,9%), enfisema lobar em 1 (2,0%), quisto broncogénico em 2 (3,9%) e divertículo traqueal em 1 (2,0%) (quadro 1). Não existiam quaisquer evidências de alteração inflamatória em 27 (53%) amostras, alteração inflamatória aguda em 20 (39%) e alteração inflamatória crónica em 4 (7,8%) (quadro 1). Das 11 lesões resseccionadas devido a infeção recorrente, existiam evidências de alteração inflamatória aguda em 8 (72%), ao passo que 3 (27%) não apresentavam quaisquer evidências de alteração inflamatória (quadro 2).

Não se observaram quaisquer características de malignidade em nenhuma das amostras resseccionadas. Numa das MCVAP do tipo 1 foi identificada uma área de proliferação mucinosa bem definida.

DISCUSSÃO

Principais achados

Este estudo representa uma das maiores séries de casos que documentam a história natural de MCVAPs e SP após um diagnóstico pré-natal. A duração mediana do seguimento do grupo tratado de forma conservadora é a maior até agora publicada.

Demonstrámos uma ausência de quaisquer casos de malignidade, confirmámos que o desaparecimento espontâneo é possível e comprovámos que a incidência de infeção respiratória recorrente motivadora de intervenção cirúrgica diminui após o segundo ano.

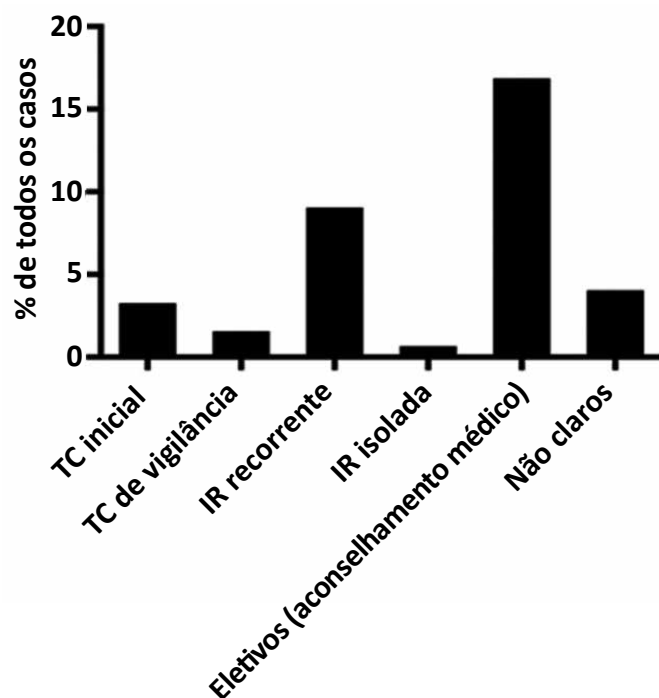


Figura 1 Indicação para cirurgia após o período neonatal, sob a forma de uma percentagem de todos os casos. IR, infecção respiratória.

Interpretação

Existem quatro argumentos que são utilizados para justificar uma abordagem cirúrgica no tratamento de todos os casos assintomáticos de MCVAP/SP¹³:

- O risco de malignidade;
- O risco de complicações, incluindo infecção e pneumotórax;
- A possibilidade de recrescimento pulmonar compensatório após resseção precoce;
- Uma redução das complicações pós-operatórias após cirurgia eletiva.

O risco de malignidade

Não encontramos evidências de malignidade em nenhuma das lesões resseccionadas, nem de suspeitas de malignidade em nenhuma das nossas coortes tratadas de forma conservadora. Estes achados estão de acordo com estudos anteriores e complementam as evidências de que o risco de transformação maligna aparenta ser raro no início da vida.⁹⁻¹¹ Não podemos excluir um possível risco de cerca de 1% nesta coorte, ou um aumento do risco de malignidade à medida que os doentes entrarem na adolescência tardia e na idade adulta.

Quadro 2 Casos tratados cirurgicamente no seguimento de infecção respiratória recorrente

Total, n (% de todos os casos)	11 (9,2)
Idade mediana para a cirurgia, anos (intervalo)	1,6 (0,4 - 4,6)
Idade para a cirurgia, n (% de todos os casos)	
1 mês a 1 ano	2 (1,7)
1 - 2 anos	5 (4,2)
2 - 3 anos	2 (1,7)
3 - 4 anos	1 (0,8)
4 - 5 anos	1 (0,8)
Diagnóstico histológico, n (% de casos de IRR)	
MCVAP (não tipificada)	2 (18)
MCVAP (tipo 2)	3 (27)
SP	3 (27)
Híbrido	1 (9,0)
Atresia brônquica	1 (9,0)
Broncogénico	1 (9,0)
Evidência histológica de inflamação, n (% de casos de IRR)	
Nenhuma	3 (27)
Aguda	8 (72)

MCVAP, malformação congénita das vias aéreas pulmonares; SP, sequestro pulmonar; IRR, infecção respiratória recorrente.

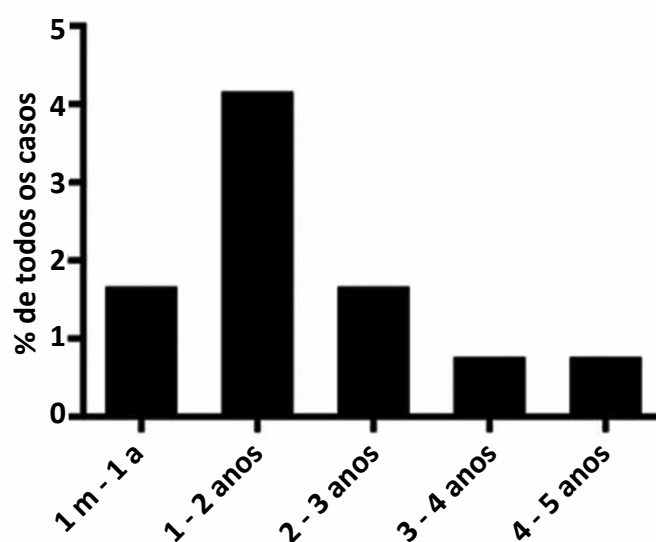


Figura 2 Idade para a cirurgia devido a infecção respiratória recorrente, sob a forma de percentagem de todos os casos. m, mês; a, ano.

Os dois tipos de malignidade que foram relatados como estando associados a lesões pulmonares quísticas são o blastoma pleuropulmonar (BPP) e o carcinoma bronquioloalveolar (CBA).

Os blastomas pleuropulmonares são uma entidade patológica distinta e não representam a transformação maligna de MCVAP/SP. Noventa e oito (98) por cento dos BPP são diagnosticados antes dos 6,8 anos de idade.¹⁴ Mais importante ainda, o BPP do tipo 1 é radiologicamente indistinguível de uma lesão pulmonar quística benigna como a MCVAP. Contudo, o risco de uma MCVAP ou de um SP diagnosticado antes do nascimento representar, de facto, um BPP, é ligeiro. Até à data, o *International Pleuropulmonary Blastoma (PPB) Registry* (Registo Internacional de Blastoma Pleuropulmonar) identificou um total de 350 casos de BPP confirmados patologicamente,¹⁴ dos quais apenas nove foram identificados em ecografias pré-natais. A identificação precisa de BPP pode ser melhorada averiguando antecedentes familiares de tumores associados ao BPP (p. ex., nos ovários, renais e na tireoide) e através da deteção de mutações no gene *DICER1*, as quais demonstraram estar associadas a 66% dos casos.¹⁴⁻¹⁵ Além disso, as características clínicas como pneumotórax e derrame pleural, normalmente associadas ao BPP mas raramente documentadas em casos de MCVAP/SP, podem constituir um marcador clínico sensível.¹⁴⁻¹⁶

Os carcinomas bronquioloalveolares ocorrem no seguimento da transformação de células apenas nas MCVAPs do tipo 1. As células mucinosas têm o potencial de se desenvolver em áreas de hiperplasia adenomatosa atípica, transformando-se em CBA (não invasivo) e, subsequentemente, adenocarcinoma (invasivo).¹⁷⁻¹⁸ No entanto, ambos os tipos de tumor são excecionalmente raros, com apenas 24 casos descritos no total.¹⁷⁻³⁵ Destes, o diagnóstico foi estabelecido acidentalmente na maioria dos casos após resseção de uma lesão quística por indicações como infecção recorrente, tosse, dor torácica e hemoptise.

A resseção profilática de lesões pulmonares císticas não elimina o risco de malignidade. Foram descritos casos de adenocarcinoma após resseção prévia de MCVAP no início da vida²¹ e também foi descrito um caso de BPP após resseção anterior de uma lesão cística de uma área anatomicamente distinta do pulmão.³⁶

O risco de complicações, incluindo infecção e pneumotórax

As estimativas anteriores da incidência de infecção respiratória em crianças com MCVAP ou SP variam entre 3 e 5%. Uma revisão sistemática conduzida por Stanton *et al*¹¹ descreveu 505 lactentes com expectativa de tratamento, dos quais 3,2% se tornaram sintomáticos no primeiro ano. Ng *et al*⁹ relataram uma série de casos de 74 doentes, na qual 5% das crianças desenvolveram sintomas ao longo de um período de seguimento mediano de 5 anos. Chetcuti *et al*³⁷ relataram uma coorte de mais de 100 crian-

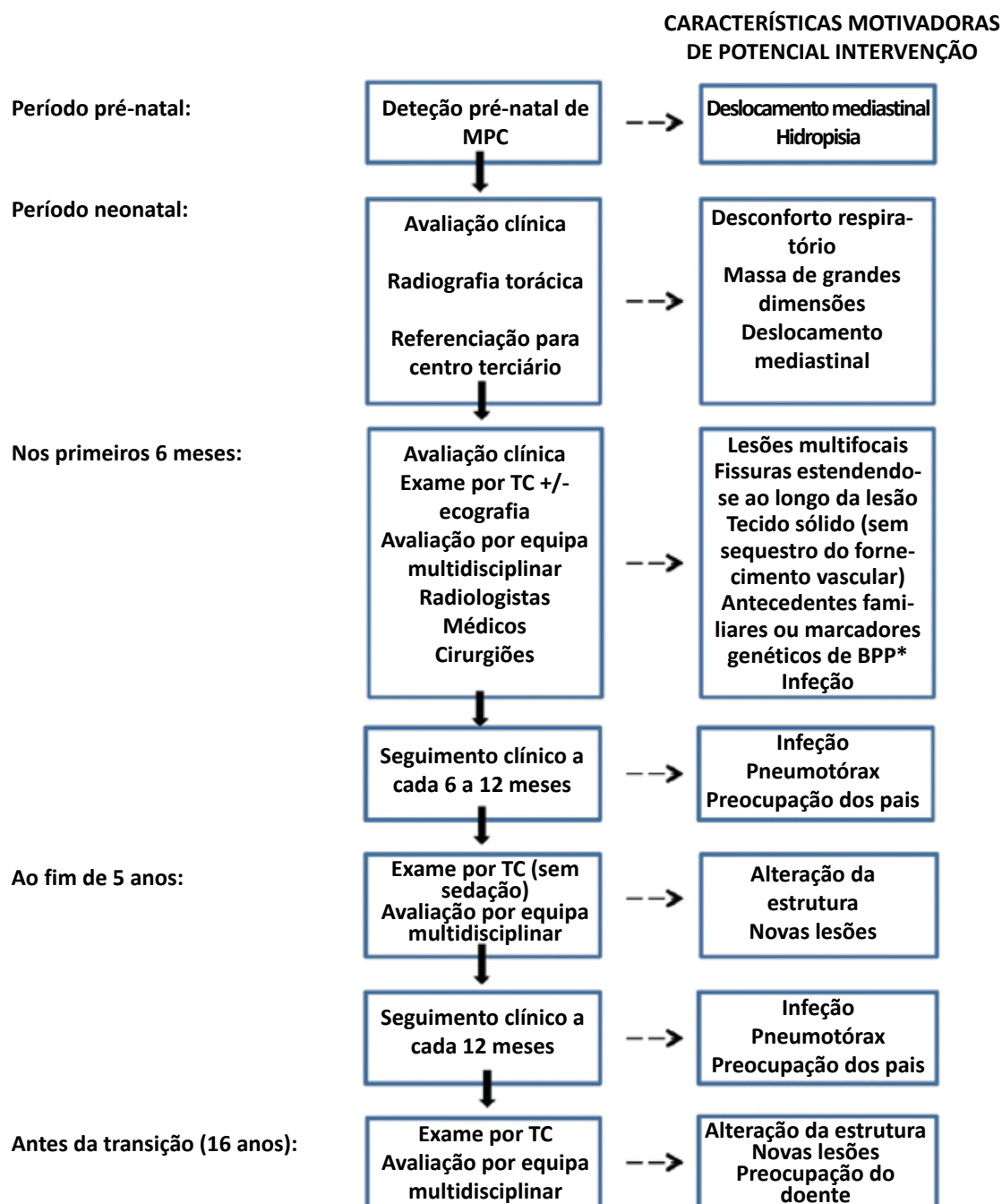


Figura 3 Abordagem do GOSH para β avaliação e seguimento de casos de MCVAP/SP durante o período pediátrico e características passíveis de motivar intervenção. *A análise da mutação do DICER1 não é proporcionada como um teste de rastreio de rotina. MPC, malformação pulmonar congénita; MCVAP, malformação congénita das vias aéreas pulmonares; GOSH, Great Ormond Street Hospital; SP, sequestro pulmonar.

ças, na qual cerca de 5% desenvolveram sintomas de infecção no trato respiratório inferior e foram subsequentemente submetidas a cirurgia durante a primeira infância. Desconhece-se se estes números subestimam o risco vitalício devido ao curto período de seguimento.

A ressecção cirúrgica foi realizada em 9,2% da nossa coorte devido a infecção respiratória recorrente e a maioria das amostras resseccionadas revelou evidências histológicas de inflamação. Comparativamente com os estudos anteriores, a percentagem mais elevada de doentes com sintomas de infecção recorrente pode refletir o impacto de um período de seguimento mais longo e a referenciação seletiva de casos sintomáticos por outros centros. Além disso, a definição de infecção respiratória para este estudo baseou-se em infecção diagnosticada pelo médico. A inerente subjetividade neste diagnóstico resultou, provavelmente, numa sobrestimativa da ocorrência nesta coorte de infecção do trato respiratório inferior recorrente genuína. Este estudo comprovou que após o segundo ano a taxa de ressecção por infecção recorrente

diminui e que não se verificaram resseções nos doentes com mais de 5 anos de idade.

Os nossos resultados sugerem que os números previamente descritos não representam um risco cumulativo de 3 a 5% por ano.

Registámos um caso de infecção respiratória que obrigou a ventilação. A infecção grave constitui uma complicação que foi relatada noutras coortes.³⁸ Não se verificaram quaisquer casos de pneumotórax na nossa coorte, o que está em sintonia com dados anteriores que sugerem que o pneumotórax constitui uma apresentação clínica de MCVAP/SP raramente relatada.¹⁶

A possibilidade de crescimento pulmonar compensatório após ressecção precoce

A possibilidade de crescimento pulmonar compensatório melhorado nos doentes caso a ressecção seja realizada no início da vida é proposta como uma indicação para ressecção eletiva. Tradicionalmente, considerava-se que a regeneração alveolar

tinha uma maior probabilidade de ocorrer no início da vida, durante a fase alveolar do desenvolvimento pulmonar. Faltam evidências que sustentem este fenómeno³⁹⁻⁴⁴ e, na verdade, é provável que o novo crescimento alveolar genuíno ocorra até à adolescência.⁴¹⁻⁴⁴ Um argumento adicional contra esta justificação da resseção consiste no facto da maioria das lesões identificadas serem pequenas e aparentarem diminuir de tamanho à medida que o pulmão cresce no início da vida. Na verdade, verificámos que 5,9% das lesões tinham desaparecido nos exames de TC realizados durante o período pós-natal, o que representa uma percentagem semelhante à que tinha sido relatada anteriormente.¹⁰

O risco de cirurgia

Estava para além do âmbito deste estudo o relato de complicações cirúrgicas. Na revisão sistemática que realizaram, Stanton *et al*¹¹ levaram a cabo uma meta-análise de nove séries de casos e calcularam um aumento superior a duas vezes no risco de complicações pós-operatórias em doentes sintomáticos comparativamente com doentes assintomáticos, sugerindo um papel para a cirurgia eletiva. A maioria dos casos sintomáticos, no entanto, era constituída por recém-nascidos, o que influencia, possivelmente, este resultado. A cirurgia eletiva não está isenta de risco e ocorreram complicações pós-operatórias em 5% dos lactentes assintomáticos, incluindo rotura de vias aéreas (*air leak*), infeção, derrame e morte num caso.¹¹ Hall *et al*⁴⁴⁻⁴⁵ relataram recentemente uma taxa de complicações de 23% numa série de casos de 60 doentes com MCVAP assintomáticas que foram submetidos a cirurgia. Isto incluiu complicações em três casos definidos como graves: pneumotórax de tensão, fibromatose agressiva da parede torácica e hemorragia quase fatal.

Outras limitações

Ao longo do período de estudo, os doentes e famílias foram aconselhados por uma variedade de médicos e cirurgiões cuja abordagem ao tratamento destas lesões variava. É provável que isto se reflita em aspetos dos nossos resultados. Uma grande percentagem da nossa coorte optou por resseção eletiva no seguimento de aconselhamento médico. Este grupo consistia de pais que decidiram ser esta a opção da sua preferência quando também lhes foi apresentada a opção de uma abordagem conservadora, e também de pais a quem foi aconselhado que a opção cirúrgica era preferível. Além disso, a variação em termos de abordagem ao tratamento aparenta estar refletida nas decisões de dar alta hospitalar aos doentes. A Figura 3 apresenta um resumo da abordagem atualmente utilizada pelo GOSH para avaliação e seguimento de casos assintomáticos de MCVAP/SP durante o período pediátrico, com as características que, em cada etapa, podem motivar intervenção.

CONCLUSÃO

Este relatório demonstra que a abordagem conservadora para MPC assintomáticas do tipo MCVAP/SP diagnosticadas antes do nascimento constitui uma opção razoável em casos selecionados. Recomenda-se uma cuidadosa explicação aos pais e aconselhamento pré-natal no que respeita a estas lesões. As evidências apresentadas demonstram pela primeira vez que a necessidade de resseção cirúrgica em resultado de infeção respiratória recorrente diminui após o segundo ano, confirmando que o desaparecimento espontâneo pode ocorrer em alguns casos e demonstraram que a malignidade associada a estas lesões constitui um fenómeno raro durante o período pediátrico. Infelizmente, continuam a não existir perspetivas de um ensaio aleatorizado que auxilie na tomada de decisões nestes casos difíceis, sendo necessário parecer clínico. O seguimento contínuo a longo prazo dos casos permitirá uma melhor definição da história natural dos mesmos.

Contribuições CW, LSC, PDC e JC contribuíram para o estudo da concepção e desenho do estudo. JC, LSC e MA contribuíram para a aquisição dos dados. JC e CW redigiram o manuscrito. LSC, PDC e CW forneceram a edição do manuscrito.

Financiamento LSC e PDC são parcialmente financiados pelo NIHR Biomedical Research Center no Great Ormond Street NHS Foundation Trust.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Clinical Audit Department, Great Ormond Street Hospital.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2017. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

REFERÊNCIAS

- 1 Stocker LJ, Wellesley DG, Stanton MP, et al. The increasing incidence of foetal echogenic congenital lung malformations: an observational study. *Prenat Diagn* 2015;35:148–53.
- 2 Stanton M. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg* 2015;24:183–6.
- 3 Singh R, Davenport M. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg* 2015;24:187–95.
- 4 Hammond PJ, Devdas JM, Ray B, et al. The outcome of expectant management of congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM) of the lung. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20:145–9.
- 5 Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:178–86.
- 6 Gornall AS, Budd JL, Draper ES, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn* 2003;23:997–1002.
- 7 Epelman M, Kreiger PA, Servaes S, et al. Current imaging of prenatally diagnosed congenital lung lesions. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31:141–57.
- 8 Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation—a new name for and an expanded classification of congenital adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;41:424–31.
- 9 Ng C, Stanwell J, Burge DM, et al. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. *Arch Dis Child* 2014;99:432–7.
- 10 Butterworth SA, Blair GK. Postnatal spontaneous resolution of congenital cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg* 2005;40:832–4.
- 11 Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, et al. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2009;44:1027–33.
- 12 Bush A, Hogg J, Chitty LS. Cystic lung lesions - prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn* 2008;28:604–11.
- 13 Kotecha S, Barbato A, Bush A, et al. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid malformation. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:162–71.
- 14 Messinger YH, Stewart DR, Priest JR, et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015;121:276–85.
- 15 Schultz KA, Harris A, Williams GM, et al. Judicious DICER1 testing and surveillance imaging facilitates early diagnosis and cure of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1695–7.
- 16 Priest JR, Williams GM, Hill DA, et al. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:14–30.
- 17 Mani H, Shilo K, Galvin JR, et al. Spectrum of precursor and invasive neoplastic lesions in type 1 congenital pulmonary airway malformation: case report and review of the literature. *Histopathology* 2007;51:561–5.
- 18 Travis WD, Garg K, Franklin WA, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and lung adenocarcinoma: the clinical importance and research relevance of the 2004 World Health Organization pathologic criteria. *J Thorac Oncol* 2006;1:S13–S19.
- 19 Ramos SG, Barbosa GH, Tavora FR, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in a congenital pulmonary airway malformation in a child: case report with an update of this association. *J Pediatr Surg* 2007;42:e1–e4.
- 20 Summers RJ, Shehata BM, Bleacher JC, et al. Mucinous adenocarcinoma of the lung in association with congenital pulmonary airway malformation. *J Pediatr Surg* 2010;45:2256–9.
- 21 Ioachimescu OC, Mehta AC. From cystic pulmonary airway malformation, to bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Eur Respir J* 2005;26:1181–7.
- 22 Granata C, Gambini C, Balducci T, et al. Bronchioloalveolar carcinoma arising in congenital cystic adenomatoid malformation in a child: a case report and review on malignancies originating in congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:62–6.
- 23 Ishida M, Igarashi T, Teramoto K, et al. Mucinous bronchioloalveolar carcinoma with K-ras mutation arising in type 1 congenital cystic adenomatoid malformation: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2597–602.
- 24 Li J, Chen GS, Zhang X, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation with associated mucinous bronchioloalveolar carcinoma in a neonate. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:29–34.
- 25 MacSweeney F, Papagiannopoulos K, Goldstraw P, et al. An assessment of the expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformations and their relationship to malignant transformation. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1139–46.
- 26 Kim MY, Kang CH, Park SH. Multifocal synchronous mucinous adenocarcinomas arising in congenital pulmonary airway malformation: a case report with molecular study. *Histopathology* 2014;65:926–32.
- 27 West D, Nicholson AG, Colquhoun I, et al. Bronchioloalveolar carcinoma in congenital cystic adenomatoid malformation of lung. *Ann Thorac Surg* 2007;83:687–9.
- 28 Prichard MG, Brown PJ, Sterrett GF. Bronchioloalveolar carcinoma arising in longstanding lung cysts. *Thorax* 1984;39:545–9.
- 29 Hurley P, Corbishley C, Pepper J. Bronchioloalveolar carcinoma arising in longstanding lung cysts. *Thorax* 1985;40:960.
- 30 Sheffeld EA, Addis BJ, Corrin B, et al. Epithelial hyperplasia and malignant change in congenital lung cysts. *J Clin Pathol* 1987;40:612–4.
- 31 Ribet ME, Copin MC, Soots JG, et al. Bronchioloalveolar carcinoma and congenital cystic adenomatoid malformation. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1126–8.
- 32 Kaslovsky RA, Purdy S, Dangman BC, et al. Bronchioloalveolar carcinoma in a child with congenital cystic adenomatoid malformation. *Chest* 1997;112:548–51.
- 33 Ohye RG, Cohen DM, Caldwell S, et al. Pediatric bronchioloalveolar carcinoma: a favorable pediatric malignancy? *J Pediatr Surg* 1998;33:730–2.
- 34 Sudou M, Sugii K, Murakami T. Bronchioloalveolar carcinoma arising from a congenital cystic adenomatoid malformation in an adolescent: the first case report from the orient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:902–3.
- 35 Lantuejoul S, Ferretti GR, Goldstraw P, et al. Metastases from bronchioloalveolar carcinomas associated with long-standing type 1 congenital cystic adenomatoid malformations. A report of two cases. *Histopathology* 2006;48:204–6.
- 36 Papagiannopoulos KA, Sheppard M, Bush AP, et al. Pleuropulmonary blastoma: is prophylactic resection of congenital lung cysts effective? *Ann Thorac Surg* 2001;72:604–5.
- 37 Chetcuti PA, Crabbe DC. CAM lungs: the conservative approach. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F463–4.
- 38 Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, et al. Current outcome of antenatally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg* 2004;39:549–56.
- 39 Cook C, Bucci D. The late effects of lobectomy on pulmonary function. *Pediatrics* 1961;28:234–42.
- 40 Frenckner B, Freyschuss U. Pulmonary function after lobectomy for congenital lobar emphysema and congenital cystic adenomatoid malformation. A follow-up study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;16:293–8.
- 41 McBride JT, Wohl ME, Strieder DJ, et al. Lung growth and airway function after lobectomy in infancy for congenital lobar emphysema. *J Clin Invest* 1980;66:962–70.
- 42 Nakajima C, Kijimoto C, Yokoyama Y, et al. Longitudinal follow-up of pulmonary function after lobectomy in childhood - factors affecting lung growth. *Pediatr Surg Int* 1998;13:341–5.
- 43 Keijzer R, Chiu PP, Rajten F, et al. Pulmonary function after early vs late lobectomy during childhood: a preliminary study. *J Pediatr Surg* 2009;44:893–5.
- 44 Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:186–91.
- 45 Hall NJ, Chiu PP, Langer JC. Morbidity after elective resection of prenatally diagnosed asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:525–30.

ARTIGO ORIGINAL

Compromisso da estrutura e função pulmonares na transição da 1ª para a 2ª década de vida, em crianças sobreviventes de parto prematuro

Shannon J Simpson,^{1,2} Karla M Logie,^{1,3} Christopher A O'Dea,^{1,4,5}Georgia L Banton,¹ Conor Murray,⁶ Andrew C Wilson,^{1,2,3,4,5} J Jane Pillow,⁷ Graham L Hall^{1,2,5}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208985>)

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

Correspondência para

Professor Graham L Hall,
Children's Lung Health, Telethon
Kids Institute, PO Box 855, West
Perth, WA 6872, Australia;
graham.hall@telethonkids.org.au

SJS e KML contribuíram em partes iguais

Recebido a 3 de junho de 2016
Revisto a 19 de dezembro de 2016

Aceite a 1 de janeiro de 2017
Publicado primeiro online a 24 de janeiro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208524>

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209291>

RESUMO

Fundamentação Os sobreviventes de parto prematuro apresentam risco de doença pulmonar crônica e de longo prazo. Os dados de seguimento, descrevendo a estrutura e função pulmonares, são escassos em crianças nascidas prematuramente durante a época do surfactante.

Objetivos Obter dados exaustivos sobre a estrutura e função pulmonares na transição da 1ª para a 2ª década de vida, de sobreviventes de parto prematuro. Procurámos explorar as relações entre a estrutura pulmonar, função pulmonar e morbidade respiratória, bem como os fatores contributivos, na transição da 1ª para a 2ª década de vida, para as fracas evoluções clínicas a nível respiratório na infância.

Métodos A função pulmonar foi testada em crianças dos 9 aos 11 anos nascidas de termo (controles) e nascidas com uma idade gestacional ≤ 32 semanas. Os testes incluíram espirometria, mecânica oscilatória, lavagem (*washout*) do azoto por múltiplas respirações e capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono. As crianças prematuras foram submetidas a TC do tórax e responderam a um questionário sobre sintomas respiratórios.

Principais resultados Participaram 58 controles e 163 crianças prematuras (99 com displasia broncopulmonar). Comparativamente com os controles nascidos de termo, as crianças prematuras revelaram obstrução pulmonar e hiperinsuflação, bem como mecânica pulmonar periférica anormal. O FEV1 melhorou em 0,10 *scores z* por cada semana de gestação adicional (IC de 95%, 0,028 a 0,182; $p = 0,008$) e em 0,34 *scores z* por aumento *score z* no peso à nascença (0,124 a 0,548; $p = 0,002$). Verificou-se a presença de alterações pulmonares a nível estrutural em 92% das crianças prematuras, sendo que a pontuação TC total baixava 0,64 (-0,99 a -0,29; $p < 0,001$) pontos por cada semana de gestação adicional. A obstrução foi associada a um aumento das opacidades subpleurais, ao espessamento da parede brônquica e a áreas pulmonares hipoatenuadas em exames de TC ao tórax durante a inspiração ($p < 0,05$).

Conclusões A estrutura pulmonar comprometida na transição da 1ª para a 2ª década em crianças prematuro atuais, tem consequências funcionais importantes.

INTRODUÇÃO

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma das complicações mais significativas do nascimento prematuro. A DBP foi descrita há quase 50 anos em crianças afetados por síndrome do desconforto respiratório grave após tratamento prolongado com ventilação mecânica e altas concentrações de oxigénio (O_2) no ar inspirado.¹ As crianças com DBP apresentavam radiografias torácicas anormais, incluindo áreas de colapso pulmonar alternando com hiperinsuflação e enfisema grave, bem como alterações histopatológicas consistentes com espessamento intersticial, fibrose pulmonar e hipertrofia do músculo liso.¹

Os cuidados intensivos neonatais evoluíram consideravelmente ao longo das últimas décadas:

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o impacto do nascimento prematuro contemporâneo sobre a estrutura pulmonar e a função pulmonar durante a transição da 1ª para a 2ª década de vida, e que fatores preveem fracas evoluções clínicas para estas crianças?

Que conclusão foi alcançada?

► Crianças nascidas bastante prematuramente apresentam um risco significativo de doença pulmonar persistente, com alterações estruturais consideráveis, défices ao nível da função pulmonar e consequente relato de sintomas respiratórios na transição da 1ª para a 2ª década de vida.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Estes dados exaustivos, que examinam a saúde pulmonar de crianças nascidas prematuramente, na época atual, constituem um motivo de apreensão no que se refere à saúde pulmonar a longo prazo de um subgrupo desta população. As alterações pulmonares a nível estrutural em crianças nascidas prematuramente revelaram ser frequentes e estar associadas a uma função pulmonar mais obstrutiva e a sintomas respiratórios mais graves, podendo implicar doença pulmonar ativa. O que isto implica para a saúde destas crianças à medida que crescem tem de constituir uma prioridade para futuras investigações.

a implementação e padronização de terapêutica pós-natal com surfactante, a maior utilização pré-natal de corticosteroides maternos e o desenvolvimento de estratégias de ventilação menos agressivas alteraram quer a natureza, quer a população de crianças afetados por DBP.² Atendendo a que o relato inicial de DBP descrevia uma população de crianças com uma idade gestacional (IG) média de 34 semanas,¹ atualmente é frequente os bebés nascidos no início da fase sacular e, inclusive, no final da fase canalicular de desenvolvimento dos pulmões (isto é, IG < 28 semanas) sobreviverem em países de médio e alto rendimento.³ Assim, surgiu uma «nova» fisiopatologia da DBP, caracterizada por menos e maiores alvéo-

Para citar: Simpson SJ, Logie KM, O'Dea CA, et al. Thorax 2017;72:702–711

los, resultando numa menor área de superfície para troca gasosa e crescimento capilar pulmonar dismórfico.^{4,5}

Os sobreviventes de nascimento prematuro são grandemente afetados por doença respiratória nos primeiros anos de vida.^{6,7}

Para além da infância, os dados de seguimento existentes sobre novos casos de DBP descrevem maioritariamente populações pequenas ou selecionadas de crianças com a doença neonatal mais grave ou sobreviventes de extrema prematuridade.⁸⁻¹⁰ Consequentemente, a ausência de avaliações exaustivas e devidamente desenvolvidas da estrutura e função pulmonares em todo o espectro de crianças prematuras faz com que seja difícil determinar se a progressão clínica da prematuridade contemporânea difere das descrições iniciais da DBP.

Este estudo teve por objetivo avaliar a função pulmonar, a estrutura pulmonar e a relação entre estrutura e função numa população contemporânea de crianças nascidas com uma idade gestacional ≤ 32 semanas. Além disso, procurámos elucidar o impacto da prematuridade e dos tratamentos neonatais sobre os achados a nível da função e estrutura pulmonares, de modo a proporcionar um retrato exaustivo do sistema respiratório durante a transição da 1ª para a 2ª década de vida após nascimento prematuro. Formulámos a hipótese de que a pior estrutura e função pulmonares na transição da 1ª para a 2ª década de vida estariam associadas a uma progressão neonatal mais grave. Em segundo lugar, formulámos a hipótese de que os défices a nível da função pulmonar seriam sustentados por alterações estruturais no pulmão.

MÉTODOS

Participantes

Foram estudadas crianças prematuras, com e sem uma classificação neonatal de DBP, e controlos saudáveis nascidos de termo, dos 9 aos 11 anos de idade. Para inclusão neste estudo, foi dada prioridade às crianças prematuras e nascidas de termo que tinham sido previamente estudadas pelo nosso grupo entre os 4 e os 8 anos de idade¹¹. Em seguida, o estudo foi complementado com mais participantes residindo na região metropolitana de Perth. Crianças nascidas no King Edward Memorial Hospital (KEMH) entre 1997 e 2003 e com uma idade gestacional ≤ 32 semanas foram recrutadas a partir da base de dados de nascimentos do KEMH. A DBP foi definida como, pelo menos, 28 dias de necessidade de oxigénio suplementar, conforme avaliada às 36 semanas de idade pós-menstrual.¹² Os controlos de termo saudáveis tinham, pelo menos, 37 semanas de gestação completa e uma total ausência de historial de doença cardiopulmonar ou de sintomas respiratórios recorrentes. Antes da recolha dos dados, foi obtido o consentimento informado por escrito dos pais/tutores, bem como o assentimento das crianças. A aprovação foi obtida junto da Comissão de Ética Infantil do Princess Margaret Hospital (EP1760).

Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar incluiu espirometria, lavagem de azoto por múltiplas respirações, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (Sensormedics Vmax, Yorba Linda, Califórnia, EUA) e a técnica de oscilações forçadas (TOF) (I2M, Chess Medical, Ghent, Bélgica). Os testes da função pulmonar foram realizados de acordo com as normas da American Thoracic Society (Sociedade Torácica Americana)/Sociedade Respiratória Europeia.¹³⁻¹⁶ Os resultados dos testes da função pulmonar foram expressos como *scores z* para ajustar aos fatores antropométricos relevantes, com exceção do Índice de Clearance Pulmonar (ICP), do rácio volume residual (VR)/capacidade pulmonar total (CPT) e do rácio capacidade residual funcional (CRF)/CPT que são independentes de dados antropométricos.¹⁷⁻²⁰

Avaliação da estrutura pulmonar

Foram adquiridas imagens de TC do tórax das crianças prematuras, quer durante a inspiração, quer durante a expiração.

As imagens inspiratórias abrangiam desde o vértice pulmonar até ao diafragma, a intervalos de 10 mm. Foram adquiridas três imagens expiratórias nos pontos anatómicos da carina traqueal e nos pontos intermédios entre a carina traqueal e o vértice pulmonar, e entre a carina traqueal e o diafragma (Philips Brilliance 64; Philips Medical Systems, Países Baixos).

Os exames de TC ao tórax foram classificados de forma consensual na mesma sessão de classificação por um especialista em radiologia torácica pediátrica (CM) e um pneumologista pediátrico (ACW) empregando o sistema de classificação descrito por Aukland *et al.*²¹ Os classificadores estavam em ocultação relativamente à gravidade da doença pulmonar neonatal. Os controlos saudáveis não foram submetidos a TC ao tórax.

Outras avaliações

A morbidade respiratória nos 3 meses anteriores à consulta foi avaliada através de um questionário.²² Os dados neonatais obtidos a partir da base de dados de nascimentos do KEMH e dos registos clínicos dos doentes incluíram idade gestacional (IG), dados antropométricos aquando do nascimento, exposição a esteroides antes do nascimento, sépsis confirmada durante o internamento na unidade de neonatologia, número de doses de surfactantes, dias de oxigénio suplementar, ventilação mecânica e ventilação por pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).

Poder estatístico do estudo e análise estatística

Os dados com distribuição normal são apresentados sob a forma de médias e desvios padrão (DP). Os dados com distribuição não normal são apresentados sob a forma de medianas e intervalo interquartil (IIQ). As diferenças em termos da função pulmonar entre os grupos foram analisadas por análise unidirecional de variância com comparações *post-hoc*. Foi utilizado o teste U de Mann-Whitney ou o teste t de amostras independentes para a avaliação de diferenças entre grupos para todas as outras evoluções clínicas, dependendo da normalidade dos dados. As relações entre fatores neonatais e função ou estrutura pulmonar foram inicialmente avaliadas utilizando regressões lineares univariadas. Os fatores neonatais com correlação univariada significativa com evoluções clínicas ao nível da estrutura/função foram incluídos em subseqüentes regressões lineares múltiplas pelo método passo a passo (*stepwise*). Multicolinearidades entre os preditores neonatais foram identificadas e ajustadas através da utilização de resíduos de regressões independentes das variáveis colineares. Por exemplo, o impacto independente da ventilação mecânica sobre a estrutura/função pulmonar foi determinado a partir do resíduo da regressão entre IG e ventilação mecânica.

Um tamanho de amostra mínimo de 75 crianças prematuras proporciona, pelo menos, 80% de potência para uma regressão linear múltipla para detetar uma diferença de 0,2 *score z* na função pulmonar com seis preditores. A significância é considerada ao nível de significância de 5%. Todos os dados foram analisados utilizando SPSS (V.22; IBM, Chicago, Illinois, EUA).

RESULTADOS

Participantes do estudo na consulta de seguimento

Não existiam diferenças antropométricas entre os controlos nascidos de termo ($n = 58$) e as crianças prematuras ($n = 163$) aquando da avaliação de seguimento (quadro 1). Contudo, as crianças com DBP ($n = 99$) eram mais pequenas ($p < 0,001$) do que as crianças nascidas de termo e de menor peso ($p = 0,001$) do que os seus pares nascidos de termo e prematuros sem DBP. Os pais relataram sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar e tosse excessiva sem constipação em cerca de metade de todas as crianças prematuras nos 3 meses anteriores à consulta (quadro 1).

A coorte prematura tinha nascido com uma gestação mediana (IIQ) de 28 (25,0, 29,6) semanas (quadro 2). Tal como esperado com base na definição de DBP, as crianças com DBP necessi-

Quadro 1 Dados demográficos dos participantes aquando da consulta de seguimento

	Controlos de termo	Prematuros	Prematuros Sem DBP	DBP
Participantes, n	58	163	64	99
Sexo masculino, n (%)	26 (45)	100 (61)	42 (65)	58 (59)
Idade (anos)	10,7 (0,9)	10,9 (0,6)	10,9 (0,6)	10,8 (0,6)
Altura (cm)	146,6 (9,7)	142,0 (8,0)	143,3 (9,0)	140,6 (8,0)*
Peso (kg)	37,4 (8,3)	35,6 (10,6)	38,9 (13,6)	33,5 (7,4)*†
Sintomas nos 3 meses anteriores à consulta expressos como n (%) dos que completaram o questionário				
Utilização de medicação para asma	-	47 (32,0)	21 (38,9)	26 (28)
Sintomas respiratórios em repouso	-	26 (17,0)	16 (26,2)	10 (11,9)†
Sintomas respiratórios em esforço	-	78 (51,0)	28 (47,5)	50 (53,2)
Quaisquer sintomas respiratórios nos últimos 3 meses	-	80 (52,6)	29 (49,2)	51 (54,8)

Os dados demográficos dos participantes aquando dos testes são apresentados sob a forma de média (DP), exceto se indicados como um número (%) da população.

*Representa diferença significativa relativamente aos controlos nascidos de termo ($p < 0,05$).

†Representa diferença significativa entre os grupos prematuros com e sem DBP (0,05).

DBP, displasia broncopulmonar.

taram de uma maior duração da suplementação com oxigénio e de um maior número de dias de suporte respiratório ($p < 0,001$) durante o período neonatal do que as crianças prematuras sem DBP. O grupo de DBP também apresentava uma menor IG e menor peso à nascença ($p < 0,001$); no entanto, não se verificou nenhuma diferença em termos do *score z* de peso à nascença entre as crianças prematuras com DBP e as crianças sem DBP ($p = 0,121$).

Generalização de participantes para a população prematura

Entre julho de 1998 e dezembro de 2003, nasceram no KEMH 1316 crianças com IG ≤ 32 semanas, sendo que 371 (28,2%) destas crianças desenvolveram DBP. As crianças prematuras (sem DBP) não incluídos neste estudo tinham nascido com uma IG mediana (IIQ) de 30,4 (28,3, 31,3) semanas, com um peso à nascença de 1440 (1165, 1680) gramas e necessitaram de 1 (0, 3) dia de O_2 suplementar. As crianças que desenvolveram DBP durante este período tinham nascido com uma IG de 26,6 (25,1, 28,0) semanas, pesando 895 (705, 1055) gramas e necessitaram de 75 (48, 98) dias de O_2 suplementar. Em termos de características neonatais, não existiam diferenças entre as crianças incluídas neste estudo (quadro 2), com exceção do facto de as crianças prematuras sem DBP incluídas terem uma IG ligeiramente menor (29,8; 28,3, 31,0 semanas; $p = 0,004$) do que a coorte não incluída no estudo.

Função pulmonar em crianças prematuras

Fluxos e volumes forçados: As crianças prematuras apresentaram valores espirométricos significativamente mais baixos ($FEV_{1,}$ FEF_{25-75} e FEV_1/FVC) do que as crianças de controlo saudáveis (quadro 3), valores esses que foram ainda mais baixos nas crianças com DBP (consultar o quadro suplementar S1 online). Não foi observada função pulmonar anormalmente escassa (definida por um $FEV_{1,}$ FEV_1/FVC ou $FEF_{25-75} \leq -1,96$ *scores z*) em nen-

huma das crianças saudáveis, mas foi observada em 7 (13,5%) crianças do grupo prematuro sem DBP e em 37 (46,8%) crianças com DBP. A menor IG e o menor *score z* de peso à nascença foram associados a menores *scores z* de $FEV_{1,}$ e FVC na transição da 1ª para a 2ª década de vida (consultar figura 1 e o quadro suplementar S2 online).

Também se observaram fluxos e volumes expiratórios forçados ($FEV_{1,}$ e FEF_{25-75}) mais baixos em crianças com maiores durações de oxigénio suplementar e septicemia confirmada durante o período neonatal. A análise multivariada (consultar o quadro suplementar S2 online) demonstrou que o *score z* de $FEV_{1,}$ aumentou 0,1 *scores z* por cada semana de gestação adicional ($B = 0,105$; IC de 95%, 0,028 a 0,182; $p = 0,008$) e melhorou com o aumento do *score z* de peso à nascença ($B = 0,336$; IC de 95%, 0,124 a 0,548; $p = 0,002$), sendo responsável por 16,9% da variação do $FEV_{1,}$ em crianças prematuras. O aumento do número de dias de O_2 suplementar permaneceu o único preditor independente fraco ($R^2 = 0,070$) de menor *score z* de FEF_{25-75} numa análise multivariada, de tal modo que cada semana adicional de oxigénio estava associada a uma diminuição de 0,056 nos fluxos intermédios expiratórios depois de ser tido em conta a IG e o número de dias de ventilação mecânica ($B = -0,008$, IC de 95%, -0,016 a -0,000; $p = 0,040$).

Volumes pulmonares por lavagem por múltiplas respirações: As crianças muito prematuras revelaram um maior *score z* de CRF e um maior rácio CRF/CPT, indicadores de hiperinsuflação (quadro 3). A análise univariada demonstrou que a hiperinsuflação (maior rácio CRF/CPT) estava associada a um baixo *score z* de peso à nascença ($B = -1,428$; IC de 95%, -2,802 a -0,054; $p = 0,042$) e a uma maior duração de CPAP no período neonatal independentemente de outro suporte respiratório ($B = 0,196$; IC de 95%, 0,056 a 0,335; $p = 0,006$) (consultar o quadro suplementar S3 online).

A duração da CPAP permaneceu um preditor independente de hiperinsuflação numa análise multivariada (consultar o qua-

Quadro 2 Informações neonatais sobre os participantes prematuros

	Prematuros	Prematuros Sem DBP	DBP
Idade gestacional (IPM)	28,0 (25,0, 29,6)	29,8 (28,6, 31,0)	26,0 (24,4, 27,6)*
Peso à nascença (g)	955 (755, 1335)	1388 (1186, 1645)	825 (700, 955)*
<i>Score z</i> de peso à nascença (média, DP)	-0,14 (0,91)	0,00 (0,95)	-0,22 (0,88)
Comprimento à nascença (cm)	35,5 (33,0, 39,5)	40,0 (38,0, 42,0)	34,0 (32,0, 36,0)*
Duração da suplementação com oxigénio (dias)	48 (2, 92)	1 (0, 3,8)	85 (59, 103)*
Duração da ventilação mecânica (dias)	4 (0, 28)	0 (0, 1)	20 (5, 39)*
Duração da CPAP (dias)	6 (1, 18)	1 (0, 3,7)	14 (4, 24)*
Surfactante administrado, n (%)	115 (70,6)	27 (42,7)	88 (89,8)*
Esteroides pré-natais, n (%)	133 (81,6)	53 (82,8)	80 (81,6)

*Representa diferença significativa entre os grupos prematuros com e sem DBP ($p < 0,05$).

As variáveis neonatais contínuas são apresentadas sob a forma de mediana (IIQ), exceto o *score z* de peso à nascença (média, DP). As variáveis binárias são expressas como n (%). O *score z* de peso à nascença foi calculado a partir das curvas de crescimento de Fenton para crianças prematuras.²³

DBP, displasia broncopulmonar; IPM, idade pós-menstrual. DBP, displasia broncopulmonar; IPM, idade pós-menstrual.

Quadro 3 Função pulmonar em crianças saudáveis e crianças prematuras na transição da 1ª para a 2ª década de vida

	Controlos de termo (referência)	Prematuros	Diferença média (IC de 95%)
Fluxos e volumes forçados (espirometria)			
n bem-sucedidos	48	131	
Score z de FEV ₁	0,04 (0,90)	-0,72 (1,13)	-0,76 (-1,12 a -0,40)**
Score z de FEV ₁ /FVC	-0,27 (0,92)	-1,25 (1,01)	-0,98 (-1,33 a -0,63)**
Score z de FEF ₂₅₋₇₅	-0,42 (0,90)	-1,46 (1,11)	-1,04 (-1,42 a -0,67)**
Score z de FVC	0,17 (0,95)	0,13 (1,04)	-0,04 (-0,40 a 0,33)
Volume pulmonar e distribuição de ventilação (lavagem por múltiplas respirações)			
n bem-sucedidos	50	140	
ICP	6,14 (0,58)	6,33 (0,82)	0,19 (-0,06 a 0,44)
Score z de CRF	-0,09 (0,96)	0,42 (1,32)	0,51 (0,10 a 0,91)*
Score z de CPT	-0,16 (0,85)	-0,05 (1,02)	0,11 (-0,21 a 0,42)
Score z de VR	-0,45 (1,10)	-0,16 (1,23)	0,28 (-0,11 a 0,68)
CRF/CPT (%)	50,36 (6,65)	52,80 (7,49)	2,44 (0,07 a 4,81)*
VR/CPT (%)	21,29 (6,18)	22,79 (7,02)	1,50 (-0,73 a 3,72)
Troca gasosa (DLCO)			
n bem-sucedidos	38	74	
Score z de DLCO	0,10 (0,97)	0,28 (1,27)	0,17 (-0,29 a 0,64)
Score z de VA	-0,72 (1,16)	-0,50 (1,33)	0,24 (-0,27 a 0,74)
Score z de KCO	-0,56 (0,86)	-0,57 (0,98)	-0,02 (-0,39 a 0,36)
Mecânica do sistema respiratório (técnica de oscilações forçadas)			
n bem-sucedidos	31	132	
Score z de Rrs _s	0,00 (0,94)	0,33 (1,04)	0,32 (-0,08 a 0,72)
Score z de Xrs _s	0,14 (0,53)	-0,43 (0,99)	-0,57 (-0,94 a -0,21)*
Score z de AX	-0,44 (0,85)	0,29 (1,15)	0,72 (0,29 a 1,16)**
Score z de fres	-0,18 (1,26)	0,64 (1,23)	0,82 (0,31 a 1,33)*

Os dados são apresentados sob a forma de média (DP) e de diferença média não ajustada (IC de 95%), exceto para o número de testes bem-sucedidos.

*p < 0,05; **p < 0,001.

DLCO, capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono; CRF, capacidade residual funcional.

dro suplementar S3 online). O baixo score z de peso à nascença também constitui um preditor significativo de maior VR/CPT (outro marcador de hiperinsuflação), de tal modo que o VR/CPT (%) aumentou em 1,83 unidades por diminuição do score z no peso à nascença (IC de 95%, -3,106 a -0,557; p = 0,005) (consultar a figura 1 e o quadro suplementar S3 online).

Troca gasosa: Nenhuma das medidas relativas à troca gasosa (capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO)) se revelou diferente entre as crianças saudáveis e as crianças prematuras, independentemente da presença de um diagnóstico de DBP (quadro 3). Numa análise univariada, um maior score z de DLCO foi fracamente previsto pelo aumento da duração da CPAP, independentemente de outro suporte respiratório (B = 0,038; IC de 95%, 0,006 a 0,070; p = 0,022). Nenhum outro fator neonatal previu défice na troca gasosa (consultar o quadro suplementar S4 online).

Mecânica do sistema respiratório (técnica de oscilações forçadas (TOF)): As crianças prematuras revelaram uma pior mecânica pulmonar periférica do que o grupo de controlo saudável, conforme indicado por uma reactância do sistema respiratório mais negativa a 8 Hz (Xrs₈), uma maior área sob a curva de reactância (AX) e uma maior frequência ressonante (f_{res}) (consultar o quadro 3 e o quadro suplementar S1 online). O maior número de dias de suplementação com oxigénio demonstrou estar associado a maiores f_{res} (B = 0,010; IC de 95%, 0,000 a 0,019; p = 0,045) e maiores AX (B = 0,009; IC de 95%, 0,001 a 0,018; p = 0,035), sendo que os resultados com TOF aumentaram em cerca de 0,07 scores z por cada semana de exposição a oxigénio suplementar (consultar o quadro suplementar S5 online).

Sintomas respiratórios e função pulmonar: Os participantes com relato de algum sintoma respiratório nos 3 meses anteriores à consulta do estudo (n = 80) (consultar o quadro 1) revelaram uma pior mecânica respiratória do que os participantes sem quaisquer sintomas. Na verdade, por cada aumento do score z da AX e diminuição do score z da Xrs₈, a probabilidade de sintomas relatados aumentou 1,42 vezes (IC de 95%, 1,024 a 1,973; p = 0,036) e 1,62 vezes (odds ratio (OR) de 0,619; IC de 95%, 0,417 a 0,919; p = 0,017), respetivamente. Não se verificaram quaisquer outras diferenças ao nível da função pulmonar entre as crianças prematuras com sintomas recentes e as que não apresentavam sintomas.

Estrutura pulmonar em crianças prematuras

Noventa e dois (92) por cento de todas as crianças nascidas com uma IG ≤ 32 semanas apresentavam alterações estruturais (quadro 4). Comparativamente com as crianças sem DBP, as crianças com DBP revelaram doença pulmonar estrutural mais extensa nos exames de TC ao tórax (consultar o quadro 3 para a mediana (IIQ)), com uma pontuação TC total variando de 0 a 17 no grupo de prematuros e de 0 a 26 no grupo com DBP, para uma pontuação máxima de 50.²¹

As opacidades subpleurais lineares e triangulares foram as alterações identificadas com maior frequência, sendo mais severas em crianças com DBP. As áreas de colapso/consolidação e hipoa-tenuação nas TC inspiratórias também se revelaram mais extensas no grupo com DBP. No que respeita a outros achados radiológicos, não se observaram diferenças entre os grupos com DBP e sem DBP (consultar, na figura 2, exemplos de alterações radiológicas).

As crianças com sintomas respiratórios recentes (67 dos 127 exames) revelaram pontuações TC totais significativamente mais elevadas (mediana = 7; IIQ = 4 a 12) do que as crianças sem sintomas recentes (4; 2 a 7; p = 0,003), em grande medida devido a pontuações mais elevadas no que respeita a áreas hipoa-tenuadas aquando da inspiração (0; 0, 2; p = 0,027) e ao espessamento da parede brônquica (1; 0, 3; p = 0,021).

A menor IG, menor score z do peso à nascença, sépsis neonatal e maior duração do suporte respiratório (suplementação com oxigénio e ventilação mecânica) revelaram, no geral, estar associados a alterações estruturais mais extensas (pontuação TC total, opacidades subpleurais lineares e triangulares, hipoa-tenuação na inspiração e pontuação de colapso/consolidação) (consultar a figura 3 e o quadro suplementar S6 online). Nenhuma das variáveis clínicas neonatais explicou a extensão de áreas hipoa-tenuadas do pulmão durante a expiração ou o espessamento da parede brônquica.

A análise multivariada sugeriu que cada semana de gestação adicional estava associada a uma diminuição de 0,64 unidades na pontuação TC total (IC de 95%, -0,99 a -0,29; p < 0,001), resultante de menores pontuações em termos de opacidades subpleurais (B = -0,330; IC de 95%, -0,463 a -0,196; p < 0,001) e de hipoa-tenuação na inspiração (B = -0,113; IC de 95%, -0,211 a -0,016; p = 0,023).

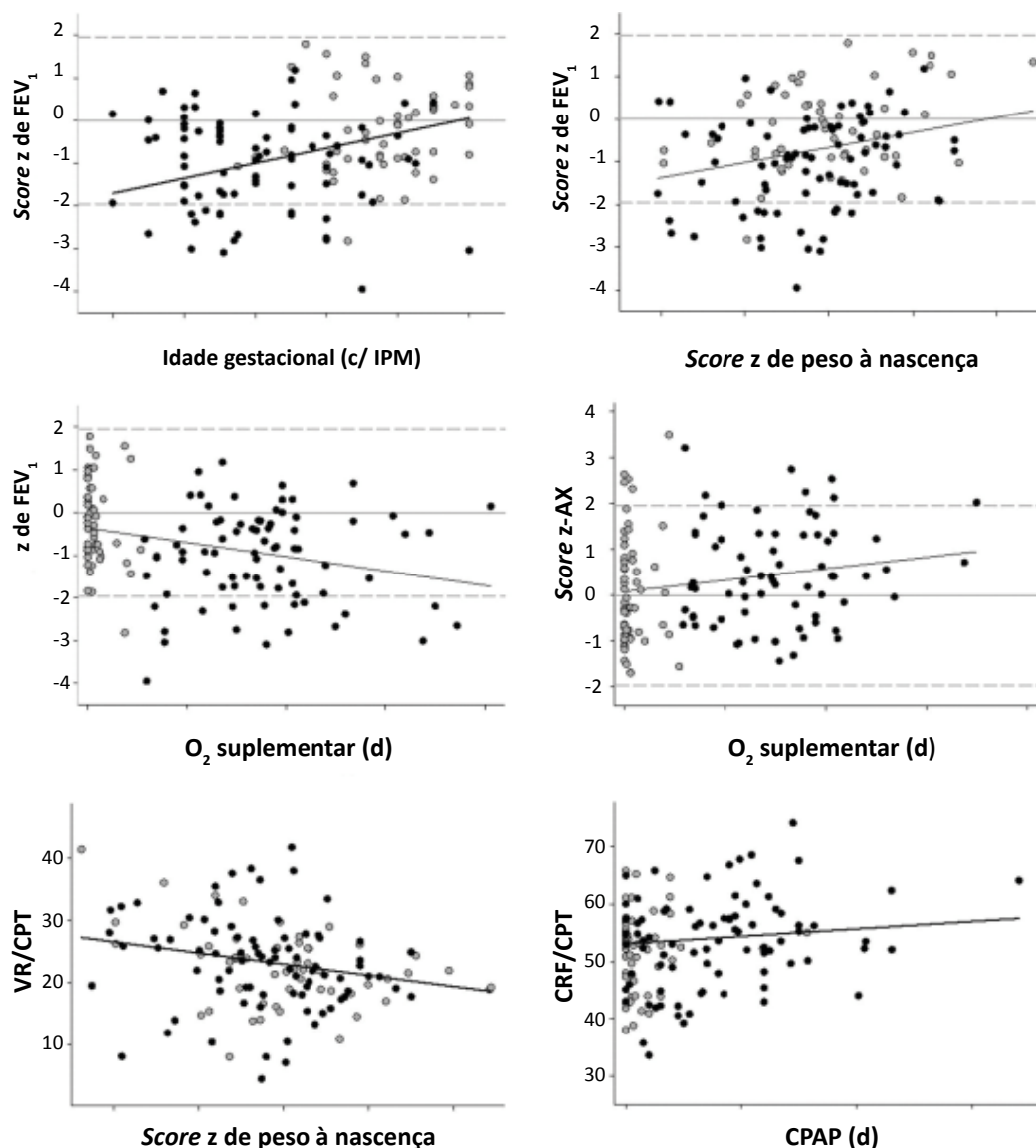


Figura 1 Fatores neonatais que influenciam a função pulmonar em crianças prematuras dos 9 aos 11 anos. A função pulmonar é expressa sob a forma de *scores z*, exceto no caso dos rácios capacidade residual funcional (CRF)/CPT (%) e VR/CPT (%). A função pulmonar é representada em função de fatores neonatais para as crianças prematuras com uma classificação neonatal de displasia broncopulmonar (DBP) (preto) e para as crianças sem DBP (cinzento). As linhas tracejadas cinzentas indicam *scores z* de 1,96.

Adicionalmente, depois de tida em conta a IG, cada semana de ventilação mecânica estava associada a um aumento de 0,55 unidades na pontuação TC total (IC de 95%, 0,015 a 0,142; $p = 0,078$), devido, em grande medida, ao aumento da pontuação das opacidades subpleurais lineares/trianguulares ($B = 0,029$, IC de 95%, 0,006 a 0,052; $p = 0,015$). Consultar o quadro suplementar S6 *online* para mais informações.

Um subconjunto aleatório de exames de TC ($N = 20$) foi classificado uma média (DP) de 6,1 (1,6) anos após a primeira classificação, pelos mesmos observadores. A fiabilidade intraobservador revelou-se excelente, com um Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI) de 0,81 (IC de 95%, 0,51 a 0,93) e um CCI de concordância absoluto de 0,76 (0,36 a 0,91).

Relações estrutura/função pulmonar em crianças prematuras

A doença pulmonar obstrutiva era evidente em crianças com alterações estruturais mais extensas nos exames de TC. Os *scores z* de FEV_1 , FEV_1/FVC e FEF_{25-75} diminuíram em cerca de 0,1 *scores z* por cada aumento da pontuação de opacidades subpleurais lineares/trianguulares, espessamento da parede brônquica e hipoatenuação durante uma TC ao tórax inspiratória ($p < 0,05$) (consultar a figura 4 e o quadro suplementar S7 *online*).

Os volumes pulmonares não foram muito afetados pelas alterações nas TC ao tórax, com exceção de áreas com colapso/consolidação pulmonar em crianças prematuras, que previram um reduzido *score z* do VR ($B = -1,156$; IC de 95%, -1,892 a -0,420; $p = 0,002$) e do rácio VR/CPT ($B = -6,779$; IC de 95%, -10,991 a -2,566; $p = 0,002$) (consultar o quadro suplementar S8 *online*). Adicionalmente, foi aparente uma maior CPT em crianças com bronquiectasias ($B = 0,202$; IC de 95%, 0,020 a 0,384; $p = 0,030$). Em crianças prematuras, a K_{CO} diminuiu em 0,23 *scores z* por cada aumento de 1 unidade na hipoatenuação numa TC ao tórax inspiratória ($B = -0,233$; IC de 95%, -0,406 a -0,061; $p < 0,009$) (consultar o quadro suplementar S9 *online*). A mecânica do sistema respiratório alterada não foi prevista independentemente por lesões pulmonares estruturais na TC ao tórax (consultar o quadro suplementar S10 *online*).

DISCUSSÃO

Este estudo proporciona a avaliação mais exhaustiva realizada até à data da estrutura e função pulmonares em crianças bastante prematuras (gestação ≤ 32 semanas) em idade escolar durante a época do surfactante. Mostrámos que as crianças prematuras são significativamente afetadas por doenças respiratórias na transição da 1ª para a 2ª década de vida, com alterações

Quadro 4 A presença e extensão de alterações na TC ao tórax de crianças bastante prematuras

	Prematuros	Prematuros sem DBP (n = 50)	Prematuros com DBP (n = 83)	Mediana da diferença de Hodges-Lehman (IC de 95%)
Alterações estruturais na TC ao tórax				
Presença, n participantes (%)	123 (92)	44 (88)	79 (95)	
Extensão (pontuação TC total)	5 (3 - 9)	4 (1 - 7)	6 (4 - 11)	2 (1 a 4); p = 0,008*
Opacidades subpleurais lineares/trianguulares				
Presença	112 (84%)	39 (78%)	73 (88%)	
Extensão	3 (1 - 5)	2 (1 - 3)	3 (2 - 6)	2 (1 a 2); p < 0,001*
Menor atenuação pulmonar - inspiração				
Presença	40 (30%)	9 (18%)	31 (37%)*	
Extensão	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 a 0); p = 0,013*
Menor atenuação pulmonar - expiração				
Presença	58 (44%)	23 (46%)	35 (42%)	
Extensão	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 a 0); p = 0,926
Menor rácio brônquico/arterial				
Presença	2 (2%)	1 (2%)	1 (1%)	
Extensão	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 a 0); p = 0,708
Bronquiectasias				
Presença	12 (9%)	4 (8%)	8 (10%)	
Extensão	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 a 0); p = 0,801
Espessamento da parede brônquica				
Presença	58 (44%)	20 (40%)	38 (46%)	
Extensão	0 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0 (0 - 3)	0 (0 a 0); p = 0,473
Bolhas				
Presença	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	
Extensão	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 a 0); p = 0,271
Enfisema				
Presença	4 (3%)	0 (0%)	4 (5%)	
Extensão	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 a 0); p = 0,116
Colapso/consolidação				
Presença	15 (11%)	1 (2%)	14 (17%)*	
Extensão	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 a 0); p = 0,008*

«Presença» indica o número (%) de crianças prematuras com a alteração estrutural particular descrita. As pontuações da extensão foram calculadas conforme descrito por Aukland *et al.*²¹ segundo os quais cada parâmetro tem uma pontuação máxima de 6 (de acordo com o número de lóbulos afetados), exceto para o(a) colapso/consolidação (máximo = 2), dando origem a uma pontuação TC total possível de 50. As pontuações de extensão são expressas sob a forma de mediana (IQR). A diferença entre grupos, em termos da presença de alterações, foi avaliada utilizando o teste χ^2 e a diferença em termos da extensão foi avaliada utilizando o teste U de Mann-Whitney.

*Representa diferença significativa entre os grupos prematuros com e sem DBP (p < 0,05).

DBP, displasia broncopulmonar.

estruturais presentes em quase todas as crianças prematuras e relatos de sintomas respiratórios recentes em cerca de metade da coorte. A função pulmonar também apresenta um défice nas crianças prematuras, e está associada ao maior número de lesões pulmonares a nível estrutural.

Mostrámos uma significativa obstrução das vias aéreas em crianças nascidas muito antes do termo, com reduções do FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ e FEV₁/FVC, sendo ainda maiores as reduções em crianças com DBP. A maior obstrução das vias aéreas está em consonância com outros estudos que efetuaram medições de espirometria em crianças prematuras com DBP recente^{8 10 24} e antiga^{25 26}. Os achados de reduzidos fluxos e volumes expiratórios forçados com FVC estável são indicadores do reduzido calibre das vias aéreas nesta população e, provavelmente, resultam da inflamação crónica das vias aéreas, da remodelação das vias aéreas e/ou de reduzida constrição do parênquima. Quase metade das crianças nascidas muito antes do termo envolvidas neste estudo apresentavam evidências de espessamento da parede brônquica nas TC ao tórax, o qual, especulamos, reflete alterações pós-inflamatórias e/ou inflamação atual das vias aéreas. Na verdade, as crianças com espessamento da parede brônquica apresentavam sintomas de doença pulmonar obstrutiva significativamente piores do que os seus pares, o que pode indicar que se justifica a monitorização mais atenta deste grupo. Adicionalmente, existe um risco particular de as pequenas vias aéreas serem afetadas pela toxicidade causada pelo oxigénio durante o período neonatal, sendo evidentes reduzidos fluxos expiratórios intermédios nas crianças submetidas a uma exposição mais longa ao oxigénio.

As alterações morfológicas nos pulmões de crianças nascidas muito antes de termo, tais como alvéolos simplificados de maiores dimensões, sugerem que deverão observar-se nesta população altera-

ções ao nível do volume pulmonar e não homogeneidade da ventilação. No entanto, os estudos anteriores são inconclusivos, com alguns a relatarem um grau de encarceramento aérea (rácio VR/CPT elevado) na DBP²⁷⁻²⁹, ao passo que outros se revelaram incapazes de diferenciar as crianças prematuras dos controlos saudáveis.^{30 31} Neste estudo, os volumes pulmonares não foram, no geral, diferentes entre as crianças prematuras com e sem DBP, embora o aprisionamento de ar estivesse associado ao facto de se nascer pequeno para a IG e à maior duração da CPAP, indicando, possivelmente, que estas crianças são mais propensas a colapso das vias aéreas e consequente encarceramento aérea. Curiosamente, as crianças prematuras com bronquiectasias e áreas de colapso ou consolidação pulmonar nas TC ao tórax apresentavam volumes pulmonares mais pequenos, consistentes com estas patologias. As diferenças entre estudos podem refletir a heterogeneidade da doença pulmonar em crianças prematuras e das coortes associadas a cada um destes estudos.

Ao incluir participantes com um vasto leque de IG e de gravidade da doença pulmonar neonatal, é possível que tenhamos atenuado o sinal quando comparado com estudos que destacam o fenótipo prematuro extremo, como os dados EPICure (IG ≤ 25 semanas).²⁷

A prematuridade e as lesões pulmonares durante o período neonatal afetam o crescimento, ramificação e distribuição da vasculatura pulmonar.^{32 33} De forma surpreendente, nenhuma das medidas da transferência de gases foi diferente em crianças prematuras, indicando, provavelmente, que as distâncias de difusão através do epitélio respiratório são semelhantes nas crianças nascidas de termo e nas crianças prematuras. Adicionalmente, as evoluções clínicas ao nível da DLCO não estiveram associadas a fatores neonatais que promovem lesões pulmonares, tais como a ventilação mecânica ou a exposição a oxigénio suplementar, nem ao tratamento pré-natal com corticosteroides, que promove o adelgaçamento das paredes alveolares³⁴ e o potencial aumento da eficiência da troca gasosa.

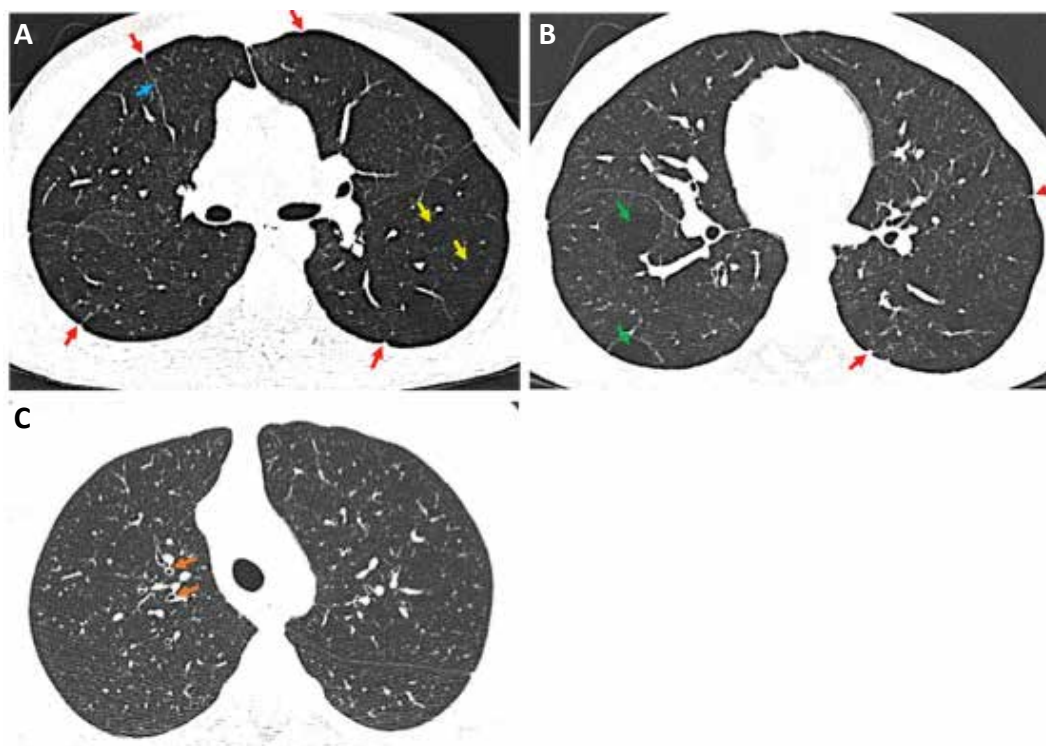


Figura 2 Alterações na TC ao tórax na displasia broncopulmonar contemporânea. Todas as imagens foram adquiridas durante a inspiração. As imagens A e B são de um rapaz com 11 anos (27 semanas de gestação), destacando-se opacidades subpleurais triangulares (vermelho) e lineares (azul), áreas de hipotenuação/perfusão em mosaico (amarelo) e enfisema (verde). A imagem C é de um rapaz com 11 anos (25 semanas de gestação), destacando espessamento da parede brônquica (laranja)

Os poucos estudos da função pulmonar realizados na época pós-surfactante revelam resultados contraditórios no que se refere à DLCO: alguns estudos mostram uma menor DLCO em crianças prematuras com DBP^{27 35}, ao passo que outros se revelaram incapazes de detetar uma diferença.³¹ Os nossos acha-

dos podem ser influenciados pela dificuldade de obtenção de medições da DLCO aceitáveis e repetíveis em crianças com DBP comparativamente com os grupos de termo e prematuro sem DBP. As crianças com DBP que nasceram com baixos scores z do peso à nascença revelaram menor probabilidade de alcança-

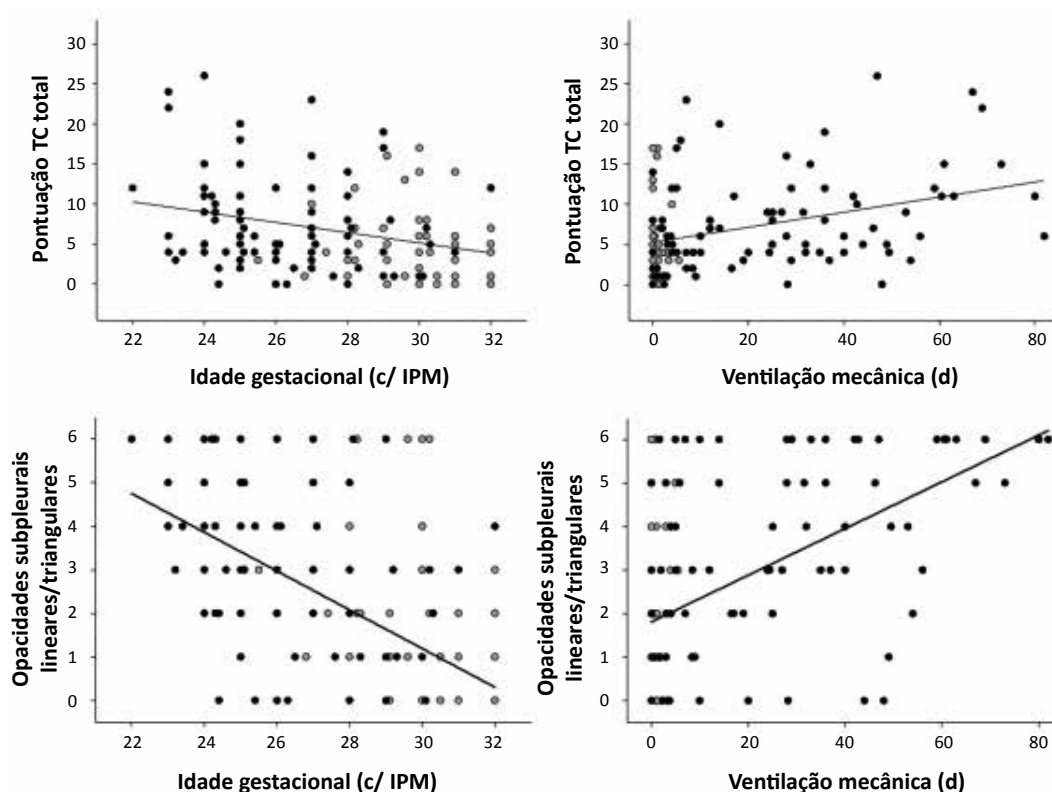


Figura 3 Fatores neonatais que influenciam a estrutura pulmonar em crianças prematuras dos 9 aos 11 anos. A pontuação TC total (máximo: 50) e a pontuação da extensão para opacidades subpleurais lineares e triangulares (máximo: 6) são representadas em função da idade gestacional e dos dias de ventilação mecânica para crianças nascidas antes de termo com uma classificação neonatal de displasia broncopulmonar (DBP) (preto) e para crianças sem DBP (cinzento).

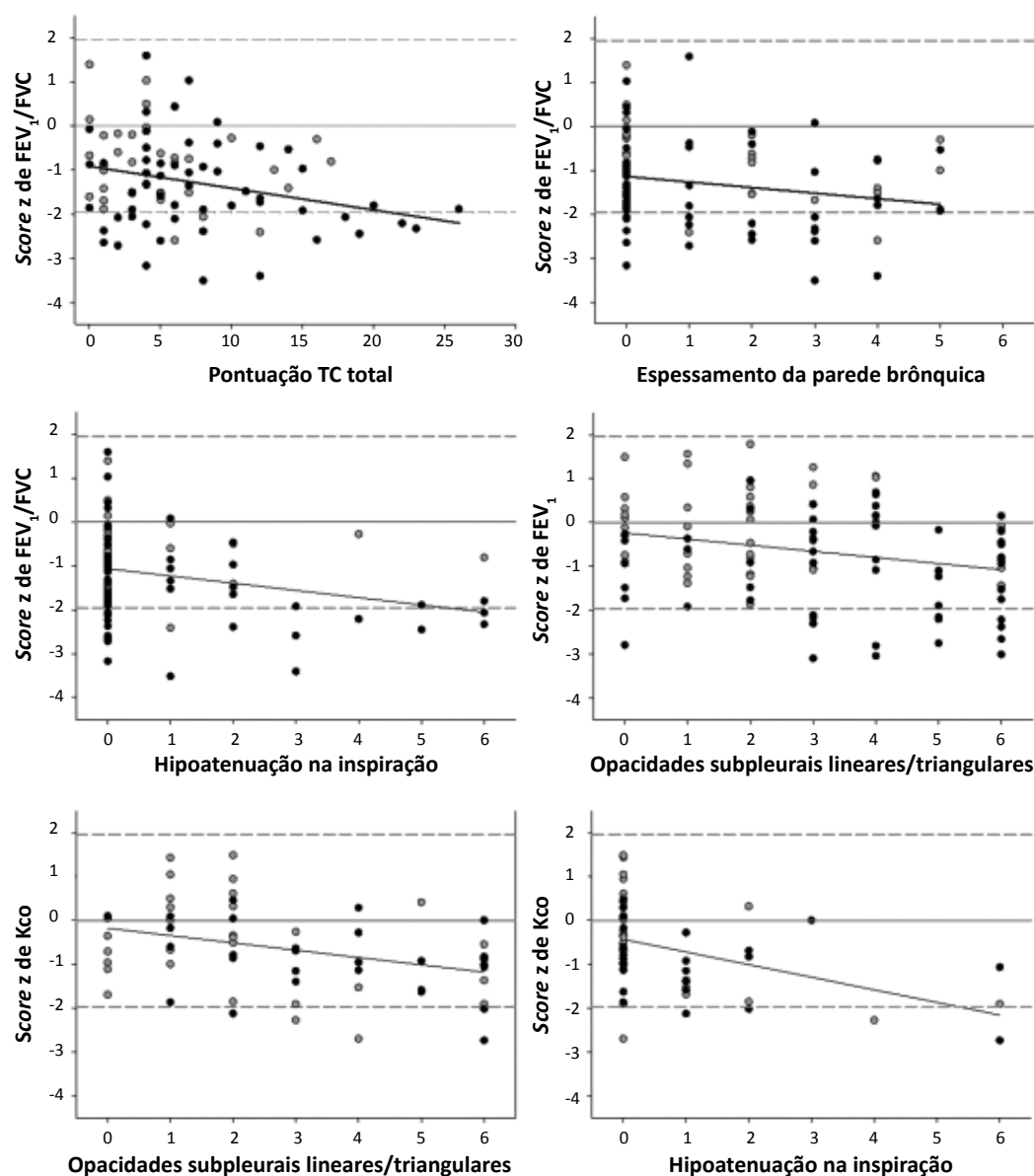


Figura 4 Relações entre a função e a estrutura pulmonar em crianças prematuras. A função pulmonar, expressa sob a forma de *scores z*, é representada em função das evoluções clínicas nas TC ao tórax para crianças prematuras com (preto) e sem (cinzento) displasia broncopulmonar.

rem resultados aceitáveis em termos da DLCO em idade escolar e foram, consequentemente, sub-representadas nas análises da troca gasosa, influenciando os resultados. A incapacidade de obtenção de dados de DLCO aceitáveis e repetíveis nesta população pode constituir uma manifestação dos défices cognitivos e comportamentais, tais como hiperatividade, falta de atenção e défice no funcionamento executivo, que se sabe persistirem em lactentes com muito baixo e extremamente baixo peso à nascença (consultar a ref.^a 36 para análise).

Em contraste com estudos de jovens adultos com DBP antiga,³⁷ o enfisema foi detetado apenas em 5% desta coorte de crianças prematuras. Contudo, quase metade das crianças neste estudo apresentam áreas de menor atenuação pulmonar nos exames de TC ao tórax, que podem refletir alterações pré-enfisematosas no pulmão (as quais podem ser progressivas). Em alternativa, a hipoatenuação pode estar relacionada com perturbações da vascularização pulmonar e reduzida complexidade alveolar, conduzindo a uma menor área de superfície para a troca gasosa observada em amostras postmortem de lactentes e crianças com DBP.³⁸ De qualquer maneira, as crianças com áreas hipoatenuadas nas TC torácicas inspiratórias têm uma maior obstrução das vias aéreas (menor rácio FEV_1/FVC) e menor KCO. Consequentemente, este grupo específico de crianças pode justificar seguimento para determinar se a doença pulmonar que as afeta é progressiva.

Mostrámos que as alterações estruturais são muito frequentes (92%) nos pulmões de crianças prematuras. As lesões estruturais revelaram-se mais extensas em crianças de menor IG que receberam mais oxigénio e ventilação mecânica no período neonatal, o que é consistente com a noção de que os pulmões mais imaturos e frágeis têm uma maior suscetibilidade à ocorrência de lesões. Apenas dois outros estudos de pequenas dimensões (envolvendo 32 e 26 participantes, respetivamente) relatam achados ao nível das TC ao tórax em sobreviventes a longo prazo nascidos prematuramente na época do surfactante.^{24 39} Utilizando a mesma metodologia e o mesmo sistema de classificação, Aukland *et al* relataram pontuações de TC ao tórax totais medianas (IIQ) (3,0 (1,75 - 5,0)) numa coorte de crianças prematuras nascidas em 1991 - 1992 inferiores às pontuações relatadas na nossa coorte. Embora desenvolvida especificamente para sobreviventes nascidos prematuramente, a extensão dos achados ao nível das TC ao tórax está, provavelmente, limitada pela falta de sensibilidade do método de classificação, pois este não permite apresentações múltiplas num mesmo lóbulo. Adicionalmente, ambos os estudos realizaram apenas exames por cortes limitados, para minimizar a dose de radiação e, por conseguinte, podem ter subestimado a extensão das alterações pulmonares.⁴⁰ Também não é possível tecer comentários sobre a probabilidade de observação de alguma

destas alterações na população de controlo saudável. No entanto, estas alterações são, por definição, patológicas, sendo improvável que estejam presentes na população de controlo.

Mostrámos défices heterogêneos ao nível da estrutura e função pulmonares em crianças dos 9 aos 11 anos nascidas com uma idade gestacional ≤ 32 semanas. Por si só, a prolongada dependência de O_2 no período neonatal não permite prever com precisão quais as crianças que irão apresentar uma maior morbilidade pulmonar, apesar de sustentar a definição clínica de DBP. Os nossos dados mostram que alguns lactentes com DBP podem ter uma função pulmonar normal e total ausência de sintomas respiratórios. Inversamente, podem surgir sintomas respiratórios e défices ao nível da função pulmonar em crianças prematuras que não necessitaram de suporte ventilatório prolongado durante a infância. De qualquer forma, demonstrámos que as limitações respiratórias a nível estrutural e funcional são evidentes em sobreviventes nascidos muito antes de termo na transição da 1ª para a 2ª década de vida.

Resta saber se o envolvimento do pulmão periférico está relacionado com alterações estruturais devidas ao nascimento prematuro por se, tais como menos alvéolos maiores, ou se as alterações que observamos são alterações pré-enfisematosas. Determinar se as alterações estruturais e funcionais são progressivas e qual a implicação clínica que esse declínio pode significar para a saúde destas crianças à medida que crescem continua a ser uma prioridade para investigações futuras.

Afiliações dos autores

¹Telethon Kids Institute, Perth, WA, Australia

²Centre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, WA, Australia

³School of Paediatrics and Child Health, University of Western Australia, Perth, WA, Australia

⁴Department of Respiratory and Sleep Medicine, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, WA, Australia

⁵School of Physiotherapy and Exercise Science, Faculty of Health Sciences, Curtin University, Perth, WA, Australia

⁶Diagnostic Imaging, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, WA, Australia

⁷Department of Anatomy, Physiology and Human Biology, University of Western Australia, Perth, WA, Australia

Contribuições ACW, JJP e GLH: desenho do estudo. SJS, KML, CAO e GLB: recolha de dados, análise da função pulmonar e entrada na base de dados. CM e ACW: pontuação CT. SJS, JJP e GLH: análise estatística e interpretação de dados. SJS, KLM e GH: preparação do manuscrito. Todos os autores: revisão do manuscrito. **Financiamento** NHMRC (APP634519), Fundação do Hospital Princess Margaret e Raine Fundação Médica. SJS (APP1073301), JJP (APP1077691) e GLH (APP1025550) são apoiados pelas Bolsas NHMRC.

Declaração de interesses Nada a declarar

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética Comité de Ética em Pesquisa Humana do Hospital Princess Margaret.

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

REFERÊNCIAS

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Kamath BD, Macguire ER, McClure EM, et al. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries. *Pediatrics* 2011;127:1139-46.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
- Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
- Hussain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postpartum bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-17.
- Elder DE, Hagan R, Evans SF, et al. Hospital admissions in the first year of life in very preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:145-50.
- Pramana IA, Latzin P, Schlapbach LJ, et al. Respiratory symptoms in preterm infants: burden of disease in the first year of life. *Eur J Med Res* 2011;16:223-30.
- Fawke J, Lum S, Kirby J, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPIure study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:237-45.
- Vollstedt M, Skromme K, Sævi E, et al. Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s. *PLoS ONE* 2015;10:e0144243.
- Hacking DP, Gibson AM, Robertson C, et al. Respiratory function at age 8-9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:449-55.
- Verheggen M, Wilson AC, Pillow JJ, et al. Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:1347-55.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 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.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Oostveen E, MacLeod D, Loring H, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026-41.
- Wang J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.
- Cook CD, Hamann JF. Relation of lung volumes to height in healthy persons between the ages of 5 and 38 years. *J Paediatr* 1961;59:710-14.
- 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.
- Kim YJ, Hall GL, Christoph K, et al. Pulmonary diffusing capacity in healthy caucasian children. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:469-75.
- Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:707-15.
- Aukland SM, Rosenfeld K, Owens CM, et al. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax* 2009;64:405-10.
- Powell CV, McNamara P, Solis A, et al. A parent completed questionnaire to describe the patterns of wheezing and other respiratory symptoms in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2002;87:376-9.
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
- Boström EB, Thunqvist P, Adenfelt G, et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med* 2010;104:362-70.
- Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
- Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:890-6.
- Lum S, Kirby J, Welsh L, et al. Nature and severity of lung function abnormalities in extremely pre-term children at 11 years of age. *Eur Respir J* 2011;37:1199-207.
- Korhonen P, Laitinen J, Hydydynmaa E, et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta Paediatr* 2004;93:316-21.
- Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, et al. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008;122:e287-93.
- Schulzke SM, Hall GL, Nathan EA, et al. Lung volume and ventilation inhomogeneity in preterm infants at 15-18 months corrected age. *J Paediatr* 2010;156:542-9.
- Vom Hove M, Prenzel F, Uhlig HH, et al. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Paediatr* 2014;164:40-5.e4.
- De Paes ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:204-11.
- Coulson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal* 2003;8:73-81.
- Wille KE, Jobe AH, Ikegami M, et al. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1437-43.
- Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, et al. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:830-7.
- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
- Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008;32:321-8.
- Sobonya RE, Logvinoff MM, Taussig LM, et al. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1982;16:969-72.
- Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1012-18.
- de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, et al. Dose reduction for CT in children with cystic fibrosis: is it feasible to reduce the number of images per scan? *Pediatr Radiol* 2006;36:50-3.

Archives of

Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

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

Why read?

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



Find out more
adc.bmj.com

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

BMJ

Join our online communities:

@ADC_BMJ /ADC.BMJ

A síndrome de apneia obstrutiva do sono em adolescentes

Carole L Marcus,¹ Brendan T Keenan,² Jingtao Huang,¹ Haibo Yuan,^{1,3} Swaroop Pinto,¹ Ruth M Bradford,¹ Christopher Kim,² Sheila Bagchi,² Francois-Louis Comyn,² Stephen Wang,² Ignacio E Tapia,¹ Greg Maislin,^{2,4} Christopher M Cielo,¹ Joel Traylor,¹ Drew A Torigian,⁵ Richard J Schwab^{2,4}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208660>).

¹Sleep Center, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

²Center for Sleep & Circadian Neurobiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

³The Division of Respiratory Diseases, The First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China

⁴The Division of Sleep Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⁵Department of Radiology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Correspondência para

Dr Carole L Marcus, Children's Hospital of Philadelphia, Sleep Center, Suite 9NW50, Main Hospital, 34th Street & Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA; marcus@email.chop.edu

Recebido a 10 de março de 2016
Revisto a 15 de junho de 2016
Aceite a 13 de julho de 2016
Publicado primeiro online a 8 de agosto de 2016

Para citar: Marcus CL, Keenan BT, Huang J, et al. Thorax 2017;72:720–728

RESUMO

Contexto A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) resulta de uma combinação de fatores estruturais e neuromotores. Contudo, as contribuições relativas destes fatores não foram estudadas durante a importante fase de desenvolvimento que é a adolescência. Formulamos a hipótese de que o volume adenotonsilar (VAT), o volume das vias aéreas nasofaríngeas (VVAN), a pressão crítica de encerramento das vias aéreas superiores (Pcrit) nos estados neuromotores hipotônico e ativador, a resposta eletromiográfica das vias aéreas superiores à pressão subatmosférica e a resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono constituiriam fatores preditores importantes de risco de SAOS.

Métodos Quarenta e dois (42) adolescentes obesos com SAOS e 37 controles emparelhados por peso foram submetidos a IRM das vias aéreas superiores, medições da Pcrit, eletromiografia do genioglossos e resposta ventilatória ao CO₂ em vigília e durante o sono.

Resultados O VAT, o VVAN, a Pcrit nos estados ativo e hipotônico, a eletromiografia do genioglossos e a resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono demonstraram estar todos associados ao risco de SAOS. Modelos multivariados ajustados por idade, sexo, índice de massa corporal e raça indicaram que o VAT, o VVAN e a Pcrit no estado ativo afetaram, cada um e de forma independente, o risco de apneia em adolescentes; a eletromiografia do genioglossos foi associada de forma independente numa amostra reduzida. Verificou-se uma interação significativa entre o VVAN e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,021$), estando a Pcrit no estado ativo mais fortemente associada à SAOS em adolescentes com maiores VVAN, e estando o VVAN mais fortemente associado à SAOS em adolescentes com uma pressão de encerramento no estado ativo mais negativa.

Conclusões Em adolescentes, a SAOS é mediada por uma combinação de fatores anatómicos (VAT, VVAN) e neuromotores (Pcrit no estado ativo). Isto pode ter implicações importantes para o tratamento da SAOS em adolescentes.

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) tem sido amplamente investigada em adultos e, em certa medida, em crianças. Contudo, pouco se sabe acerca do importante estágio de transição que é a adolescência. A adolescência está associada a alterações hormonais que afetam as estruturas das vias aéreas superiores¹ e o controle ventilatório,² bem como as alterações ao nível do crescimento somático e da remodelação cerebral.³ Seria de esperar que estas alterações de desenvolvimento afetassem a desobstrução das vias aéreas superiores durante o sono.

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Apesar de vários estudos terem avaliado a base fisiopatológica da apneia obstrutiva do sono em crianças e adultos, pouco se sabe sobre o importante estágio de transição que é a adolescência; em particular, desconhecem-se as contribuições relativas de fatores estruturais e neuromotores para a colapsabilidade das vias aéreas superiores nesta população.

Que conclusão foi alcançada?

► Este estudo mostra que a síndrome de apneia obstrutiva do sono em adolescentes é mediada por fatores anatómicos e neuromotores; em particular, o volume adenotonsilar, o volume das vias aéreas nasofaríngeas e a pressão crítica de encerramento das vias aéreas superiores (Pcrit) aumentam, de forma independente, o risco de apneia obstrutiva do sono.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo proporciona uma avaliação exaustiva dos fatores contributivos anatómicos e neuromotores da apneia obstrutiva do sono em adolescentes, comparativamente com controles emparelhados por idade e peso.

Além disso, a obesidade tem vindo a tornar-se bastante comum durante a adolescência, afetando 17% dos adolescentes nos EUA⁴ e colocando-os em risco de sofrerem de SAOS.

Pensa-se que a SAOS resulta de uma combinação de fatores estruturais e neuromotores que conduzem ao estreitamento e colapso dinâmico das vias aéreas superiores durante o sono. A literatura inicial debatia as contribuições relativas da estrutura e da função neuromotora para a desobstrução das vias aéreas superiores,^{5,6} mas reconhece-se atualmente que ambos os fatores são importantes. Normalmente, em adolescentes obesos a SAOS é atribuída inteiramente à obesidade. Contudo, demonstramos previamente a existência de diferenças anatómicas e fisiológicas em adolescentes com SAOS comparativamente com controles.

Os adolescentes com SAOS revelaram hipertrofia adenotonsilar e vias aéreas nasofaríngeas menores do que os controles,⁷ vias aéreas mais colapsáveis durante o estado ativo e o estado hipotônico⁸ e respostas reflexas neuromotoras das vias aéreas superiores debilitadas à pressão subatmosférica⁸ e hipercápnia⁹ durante o sono. Embora estes estudos tenham estabelecido relações importantes com fatores individuais, desconhecem-se a contribuição e interação relativas de cada um destes fatores fisiológicos para com o risco de SAOS; muito poucos estudos avaliaram simultaneamente os componentes estruturais e funcionais no mesmo indivíduo.

Este estudo teve por objetivo avaliar exaustivamente os principais fatores estruturais e neuromotores que contribuem para a SAOS em adolescentes obesos. Formulamos a hipótese de que tanto os fatores estruturais, como os fatores neuromotores, contribuem significativamente para a SAOS e interagem entre si, aumentando o risco para além do que seria de esperar da combinação cumulativa de fatores individuais. Com base nas nossas anteriores publicações, formulamos especificamente a hipótese de que o volume adenotonsilar (VAT), o volume das vias aéreas nasofaríngeas (VVAN), a pressão crítica de encerramento das vias aéreas superiores (Pcrit) nos estados neuromotores hipotônico e ativo e a resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono constituiriam preditores importantes de risco de SAOS.

MÉTODOS

São apresentadas informações adicionais detalhadas sobre os métodos no material suplementar disponível *online*. Os dados foram obtidos a partir de um estudo exaustivo que examinou a fisiopatologia da SAOS em adolescentes, tendo sido publicados individualmente alguns componentes deste estudo.⁷⁻¹⁰ Foi obtido o consentimento informado dos pais/tutores e o assentimento por parte dos participantes. Adolescentes obesos dos 12 aos 16 anos de idade com SAOS e controlos obesos foram submetidos a teste de resposta ventilatória hipercápnica (RVHC) e IRM das vias aéreas superiores em vigília; e a polissonografia e registo da atividade muscular do genioglossa por eletromiograma

(EMGgg), à medição da Pcrit nos estados neuromotores hipotônico e ativo e a avaliação da resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono. Devido aos substanciais recursos exigidos para os testes, os testes de RVHC, EMGgg e de resposta ao CO₂ durante o sono foram realizados apenas em subconjuntos iniciais consecutivos da população (N, indicado no quadro 1).

Análise estatística

São apresentadas informações adicionais no material suplementar disponível *online*. As variáveis foram comparadas entre grupos utilizando testes t e testes χ^2 (paramétricos) e testes exatos de Wilcoxon e Fisher (não paramétricos). Modelos de regressão logística, controlando a idade, sexo, raça e *score z* de índice de massa corporal (IMC), examinaram associações entre parâmetros estruturais e neuromotores e o estado de SAOS. As medidas contínuas foram normalizadas subtraindo o valor médio da amostra e dividindo pelo DP. A área sob a curva (AUC) característica de operação do recetor foi utilizada para comparar valores preditivos do modelo. A AUC estima a probabilidade de que um caso selecionado aleatoriamente tem uma maior probabilidade preditiva do que um controlo selecionado aleatoriamente. Para determinar quais as variáveis a incluir em modelos multivariados, foram realizadas avaliações bivariadas de preditores individuais e da SAOS; as variáveis com um $p < 0,05$ foram incluídas em análises multivariadas. Foram utilizadas correlações de Pearson parciais, controlando a idade, sexo, raça e *score z* de IMC, para avaliar relações entre variáveis estruturais e funcionais e a gravidade da SAOS; empregou-se a regressão linear múltipla para avaliar efeitos independentes. Utilizaram-se interações emparelhadas e modelação da superfície de resposta (MSR) para examinar a associação simultânea de dois fatores quaisquer na SAOS.^{11 12}

RESULTADOS

Grupo do estudo

A amostra (42 casos de SAOS e 37 controlos) foi limitada a participantes com dados disponíveis sobre os principais preditores de interesse (VAT em IRM e Pcrit nos estados ativo e hipotônico).

Quadro 1 Resumo de dados demográficos e variáveis de evolução clínica

Domínio	Variável	SAOS		Controlo obesos		Valor p*	p _{ns} †
		N	Medida	N	Medida		
Dados demográficos	Idade, anos	42	14,5 ± 1,5	37	14,2 ± 1,5	0,288	0,294
	Sexo masculino, N (%)	42	31 (73,8)	37	23 (62,2)	0,267	0,335
	Afro-americanos, N (%)	42	31 (73,8)	37	32 (86,5)	0,162	0,262
	IMC, <i>score z</i>	42	2,36 ± 0,36	37	2,24 ± 0,34	0,143	0,216
Tamanho do tecido linfóide	IAH, N/hora‡	42	17,2 ± 18,4	37	0,52 ± 0,40	< 0,0001	< 0,0001
	Volume das amígdalas, mm ³	42	9665 ± 4944	37	7084 ± 2517	0,004	0,017
	Volume dos adenóides, mm ³	42	11 442 ± 4747	37	8588 ± 3889	0,005	0,008
	VAT, mm ³	42	21 107 ± 7749	37	15 672 ± 5712	0,001	0,002
Tamanho das vias aéreas nasofaríngeas	VVAN, mm ³ ‡	42	2269 ± 1399	37	3233 ± 1275	0,002	0,001
	Área da secção transversal nasofaríngea, mm ² ‡	42	478 ± 297	37	723 ± 383	0,002	0,003
	Área mínima nasofaríngea, mm ² ‡	42	75 ± 52	37	104 ± 54	0,017	0,009
Pressões de encerramento das vias aéreas superiores	Declive da resposta do fluxo de pressão (estado ativo) ml/s/cm H ₂ O	42	21,3 ± 20,4	37	11,9 ± 21,1	0,049	0,002
	Pcrit (estado ativo), cm H ₂ O§	42	-11,6 ± 9,4	37	-18,0 ± 9,0	0,003	0,005
	Declive da resposta de fluxo de pressão (estado hipotônico) ml/s/cm H ₂ O	42	23,7 ± 15,0	37	19,6 ± 15,5	0,229	0,068
	Pcrit (estado hipotônico), cm H ₂ O¶	42	-7,4 ± 7,6	37	-14,2 ± 7,7	< 0,001	< 0,001
Eletromiograma do genioglossa (EMGgg)	Declive do EMGgg (estado ativo), %/cm H ₂ O	32	-1,67 ± 5,60	23	-10,34 ± 18,15	0,036	0,004
	Declive do EMGgg (estado hipotônico), %/cm H ₂ O	30	-1,43 ± 3,34	23	-1,81 ± 3,50	0,691	0,424
Resposta ao CO ₂	Declive da RVHC, l/min/mm Hg PETCO ₂	31	1,83 ± 0,98	24	2,11 ± 1,15	0,332	0,511
	Coefficiente de correlação da RVHC	31	0,84 ± 0,10	24	0,84 ± 0,11	0,939	0,820
	Resposta ao CO ₂ durante o sono, %ΔV _E	16	28,0 ± 22,8	17	73,1 ± 26,0	< 0,0001	< 0,001

*Valor p do teste χ^2 ou do teste t comparando valores entre SAOS e controlos.

†Valor p do teste exato não paramétrico de Wilcoxon ou Fisher. Os valores significativos são apresentados em negrito.

‡A mediana (IQR) para o IAH foi de 7,9 (6,7, 19,2) para a SAOS e de 0,4 (0,3, 0,7) para os controlos.

§Foi utilizado o limite -25 cm H₂O para 10 (23,8%) participantes com SAOS e 20 (54,1%) controlos.

¶Foi utilizado o limite -25 cm H₂O para quatro (9,5%) participantes com SAOS e sete (18,9%) controlos.

IAH, índice apneia-hipopneia; VAT, volume adenotonsilar; IMC, índice de massa corporal; RVHC, resposta ventilatória hipercápnica; VVAN, volume das vias aéreas nasofaríngeas; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono; Pcrit, pressão de encerramento crítica; VE, ventilação por minuto.

Não existiam diferenças significativas entre grupos em termos de idade, sexo, etnia, *score z* de IMC (quadro 1) ou de estágio de Tanner ($p = 0,973$). Conforme relatado anteriormente,⁷ os participantes com SAOS tinham um maior VAT e vias aéreas nasofaríngeas mais pequenas do que os controlos. Além disso, os participantes com SAOS tinham vias aéreas superiores mais colapsáveis, com um maior declive da curva de resposta de fluxo de pressão no estado ativo e uma maior Pcrit nos estados ativo e hipotónico. Conforme relatado anteriormente,^{8,9} os controlos revelaram uma resposta EMGgg das vias aéreas superiores mais forte (mais negativa) à carga com pressão subatmosférica e uma maior resposta ao CO₂ durante o sono, mas não se observaram diferenças entre os grupos em termos do declive do EMGgg sob condições hipotónicas ou na RVHC.

Associações bivariadas de variáveis individuais com o risco de SAOS

Os resultados dos modelos de regressão logística que examinaram associações entre variáveis individuais e o risco de SAOS são apresentados no quadro 2. Todas as medidas da estrutura das vias aéreas superiores examinadas revelaram estar significativamente associadas ao risco de SAOS. Os VAT combinados revelaram a associação mais forte, com um aumento de 2,5 vezes na probabilidade de SAOS ($p = 0,002$) associado a um aumento de 1 DP. De forma semelhante, valores mais pequenos de todas as medidas das vias aéreas nasofaríngeas estavam associados ao risco de SAOS; a relação mais forte foi observada com o VVAN, estando um maior volume relacionado com uma diminuição da probabilidade de SAOS ($p = 0,004$). No caso dos fatores neuromotores, uma Pcrit mais elevada (isto é, mais colapsável) no estado ativo ($p = 0,004$) e no estado hipotónico ($p = 0,001$) estava associada a um maior risco de SAOS. Foi observado um maior risco de SAOS tanto no caso de um declive do EMGgg no estado ativo menos negativo (atenuado) ($p = 0,036$) e uma menor (atenuada) resposta ao CO₂ durante o sono ($p = 0,003$). De todas as medidas, a resposta ao CO₂ revelou a estatística AUC mais elevada (AUC = 0,915), apesar de a amostra disponível ser relativamente pequena ($N = 33$).

Associações multivariadas com o risco de SAOS

Em análises bivariadas, observaram-se associações significativas ($p < 0,05$) entre a SAOS e várias variáveis. As variáveis mais significativas dos domínios do tecido linfóide (VAT) e do

tamanho das vias aéreas nasofaríngeas (VVAN), bem como os valores da Pcrit nos estados ativo e hipotónico, o declive do EMGgg no estado ativo e a resposta ao CO₂ durante o sono, foram mantidas em análises multivariadas. Tendo em conta as diferenças nos tamanhos das amostras disponíveis para estas variáveis (consultar *Métodos*), os efeitos combinados foram avaliados utilizando os subconjuntos da população sem valores em falta para todas as medidas de interesse. As análises primárias são apresentadas ajustadas por covariáveis (consultar, no material suplementar disponível *online*, as estimativas não ajustadas).

Primeiro, os efeitos combinados de variáveis anatómicas e neuromotoras (quadro 3) foram avaliados dentro da amostra completa (42 casos de SAOS, 37 controlos). Os modelos 1 e 2 ilustram as associações ajustadas apenas para variáveis anatómicas e Pcrit, respetivamente. Nestes modelos específicos por domínio, tanto o VAT como o VVAN revelaram estar significativamente associados à SAOS (quadro 3, Modelo 1), ao passo que as medidas da Pcrit nos estados ativo ($p = 0,068$) e hipotónico ($p = 0,016$) revelaram associações marginais e significativas, respetivamente (quadro 3, Modelo 2). Quando se combinaram todas as medidas (quadro 3, Modelo 3), verificaram-se associações significativas com o VAT ($p = 0,043$), o VVAN ($p = 0,003$) e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,018$), sugerindo que cada variável exerce um efeito independente sobre o risco de SAOS em adolescentes. Depois de removida a Pcrit no estado hipotónico (a qual não revelou estar significativamente associada) deste modelo abrangente, valores mais elevados do VAT e da Pcrit no estado ativo e valores mais baixos do VVAN revelaram estar, todos, associados ao maior risco de SAOS (quadro 3, modelo final). O modelo resultou numa estatística da AUC de 0,867, sugerindo uma forte capacidade preditiva no seio desta amostra de adolescentes.

Em seguida, examinámos se o declive do EMGgg no estado ativo tinha uma associação independente com a SAOS em modelos contendo fatores anatómicos e neuromotores (quadro 4). Modelos de avaliação desta associação foram adaptados num subconjunto de doentes com dados anatómicos, da Pcrit e do EMGgg disponíveis (32 casos de SAOS, 23 controlos). Controlando as covariáveis nesta amostra mais pequena, o declive do EMGgg no estado ativo continuou a estar significativamente associado ao risco de SAOS ($p = 0,044$). Esta associação continuou a ser significativa no modelo completo (quadro 4, Modelo 4, $p = 0,040$) e depois de removida a Pcrit no estado hipotónico (quadro 4,

Quadro 2 Associações com o estado de SAOS em participantes obesos com SAOS e participantes obesos de controlo

Categoria	Variável	N	AUC	OR (IC de 95%)*	Valor p†
Covariáveis	Idade, anos	79	0,569	1,28 (0,82 a 2,01)	0,284
	Sexo masculino, N	79	0,558	1,72 (0,66 a 4,46)	0,269
	Afro-americanos, N	79	0,563	0,44 (0,14 a 1,42)	0,168
	IMC, <i>score z</i>	79	0,582	1,41 (0,89 a 2,23)	0,144
Tamanho do tecido linfóide	Volume das amígdalas, mm ³	79	0,660	2,32 (1,22 a 4,41)	0,010
	Volume dos adenóides, mm ³	79	0,680	2,06 (1,21 a 3,53)	0,008
	VAT, mm ³	79	0,707	2,52 (1,39 a 4,55)	0,002
Tamanho das vias aéreas nasofaríngeas	VVAN, mm ³	79	0,734	0,46 (0,27 a 0,78)	0,004
	Área da secção transversal nasofaríngea, mm ²	79	0,703	0,46 (0,27 a 0,79)	0,005
	Área mínima nasofaríngea, mm ²	79	0,677	0,56 (0,34 a 0,92)	0,022
Pressões de encerramento das vias aéreas superiores	Declive da resposta do fluxo de pressão (estado ativo) ml/s/cm H ₂ O	79	0,713	1,73 (0,97 a 3,08)	0,062
	Pcrit (estado ativo), cm H ₂ O	79	0,683	2,04 (1,25 a 3,31)	0,004
	Declive da resposta de fluxo de pressão (estado hipotónico) ml/s/cm H ₂ O	79	0,618	1,33 (0,84 a 2,11)	0,230
	Pcrit (estado hipotónico), cm H ₂ O	79	0,761	2,59 (1,50 a 4,45)	0,001
Eletromiograma do genioglossos (EMGgg)	Declive do EMGgg (estado ativo), %/cm H ₂ O	55	0,740	5,71 (1,12 a 29,1)	0,036
	Declive do EMGgg (estado hipotónico), %/cm H ₂ O	52	0,576	1,12 (0,64 a 1,96)	0,685
Resposta ao CO ₂	Declive da RVHC, l/min/min Hg PETCO ₂	55	0,557	0,76 (0,44 a 1,32)	0,328
	Coefficiente de correlação da RVHC	55	0,514	0,98 (0,57 a 1,68)	0,938
	Resposta ao CO ₂ durante o sono, %ΔV _E	33	0,915	0,06 (0,01 a 0,38)	0,003

*OR (*odds ratio*) associado a aumento de 1 DP em variáveis contínuas ou entre grupos no caso de variáveis categóricas.

†Valor p obtido a partir do modelo de regressão logística. Os valores significativos ($p < 0,05$) são apresentados em negrito.

VAT, volume adenotonsilar; AUC, área sob a curva característica de operação do receptor; IMC, índice de massa corporal; RVHC, resposta ventilatória hiperpneica; VVAN, volume das vias aéreas nasofaríngeas; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono; Pcrit, pressão de encerramento crítica; VE, ventilação por minuto.

Quadro 3 Modelos multivariados na amostra de análise com medidas anatómicas e da Pcrit

Variável*	OR (IC de 95%)†	Valor de p
Modelo 0: Apenas covariáveis		
SAOS, N = 42, Controlos, N = 37, AUC = 0,665		
Idade	1,33 (0,82 a 2,17)	0,252
Sexo masculino	1,87 (0,68 a 5,17)	0,229
Afro-americanos	0,55 (0,16 a 1,87)	0,335
IMC, <i>score z</i>	1,43 (0,89 a 2,29)	0,135
Modelo 1: Anatomia ajustada por covariáveis‡		
SAOS, N = 42, Controlos, N = 37, AUC = 0,810		
VAT	2,60 (1,28 a 5,30)	0,009
VVAN	0,46 (0,25 a 0,84)	0,012
Modelo 2: Pcrit ajustada por covariáveis‡		
SAOS, N = 42, Controlos, N = 37, AUC = 0,813		
Pcrit no estado ativo	1,75 (0,96 a 3,17)	0,068
Pcrit no estado hipotónico	2,12 (1,15 a 3,92)	0,016
Modelo 3: Anatomia + Pcrit ajustadas por covariáveis‡		
SAOS, N = 42, Controlos, N = 37, AUC = 0,872		
VAT	2,42 (1,03 a 5,69)	0,043
VVAN	0,32 (0,15 a 0,69)	0,003
Pcrit no estado ativo	2,52 (1,17 a 5,40)	0,018
Pcrit no estado hipotónico	1,74 (0,90 a 3,37)	0,102
Modelo final: variáveis significativas ajustadas por covariáveis‡		
SAOS, N = 42, Controlos, N = 37, AUC = 0,867		
VAT	2,59 (1,11 a 6,02)	0,028
VVAN	0,31 (0,15 a 0,66)	0,002
Pcrit no estado ativo	3,09 (1,48 a 6,45)	0,003

*Valor p obtido a partir do modelo de regressão logística.

†OR (*odds ratio*) associado a aumento de 1 DP em variáveis contínuas ou entre grupos no caso de variáveis categóricas.

Modelo 5, $p = 0,043$); o VAT, o VVAN e a Pcrit no estado ativo também continuaram a revelar uma associação significativa. Com base nestes resultados, parece que o declive do EMGgg no estado ativo influenciou de forma independente o risco de SAOS nesta pequena amostra de adolescentes, mesmo depois de se controlar as covariáveis relevantes e outros fatores anatómicos e neuromotores significativos. No entanto, conforme evidenciado pelo amplo IC, são necessárias amostras de maiores dimensões para obter estimativas mais sólidas do efeito.

Como passo final, examinámos a associação independente com a resposta ao CO_2 durante o sono no seio de um subconjunto mais pequeno com dados relativos ao CO_2 e variáveis anatómicas e neuromotoras disponíveis (16 casos de SAOS, 17 controlos). A resposta ao CO_2 continuou a estar significativamente associada à SAOS depois de se controlar a idade, sexo, raça e IMC (OR (IC de 95%): 0,06 (0,01 a 0,50); $p = 0,010$). Contudo, devido ao pequeno tamanho da amostra, não nos foi possível obter um modelo válido adequado para um modelo que inclui covariáveis, VAT, VVAN e Pcrit no estado ativo. Assim, a resposta ao CO_2 continua a constituir um interessante e potencial preditor de risco de SAOS, mas são necessárias amostras de maiores dimensões para avaliar a sua utilidade independente.

Associações com gravidade da doença entre participantes com SAOS

As correlações entre as medidas da gravidade da SAOS e as medidas anatómicas e neuromotoras foram examinadas entre os adolescentes com SAOS (quadro 5). De forma semelhante ao verificado nas análises que examinaram o risco de SAOS, valores mais elevados do VAT ($r = 0,66$, $p < 0,0001$) e da Pcrit no estado ativo ($r = 0,36$, $p = 0,027$) revelaram estar associados a um maior índice apneia-hipopneia (IAH) no grupo com SAOS, controlando-se a idade, sexo, raça e *score z* de IMC. Por conseguinte, estas variáveis estão relacionadas com o risco de SAOS e com a gravidade do IAH. Além disso, o VAT foi associado a um tempo de dessaturação mais longo ($p < 0,0001$) e a um nadir de saturação de oxigénio arterial (S_{pO_2}) mais baixo ($p = 0,003$),

Quadro 4 Modelos multivariados em amostra com medidas anatómicas, da Pcrit e do EMGgg no estado ativo

Variável*	OR (IC de 95%)*	Valor de p
Modelo 0: Apenas covariáveis		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,680		
Idade	1,33 (0,71 a 2,50)	0,368
Sexo masculino	2,72 (0,81 a 9,07)	0,105
Afro-americanos	0,85 (0,20 a 3,63)	0,822
IMC, <i>score z</i>	1,34 (0,77 a 2,33)	0,301
Modelo 1: Anatomia ajustada por covariáveis‡		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,844		
VAT	4,57 (1,53 a 13,6)	0,006
VVAN	0,45 (0,20 a 1,02)	0,054
Modelo 2: Pcrit ajustada por covariáveis‡		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,841		
Pcrit no estado ativo	2,04 (0,93 a 4,47)	0,077
Pcrit no estado hipotónico	2,26 (1,04 a 4,90)	0,039
Modelo 3: EMG no estado ativo ajustado por covariáveis‡		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,747		
Declive do EMGgg (estado ativo)	6,74 (1,05 a 43,1)	0,044
Modelo 4: Anatomia + Pcrit + EMGgg no estado ativo ajustados por covariáveis‡		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,958		
VAT	9,05 (1,56 a 52,5)	0,014
VVAN	0,04 (0,004 a 0,45)	0,009
Pcrit no estado ativo	7,72 (1,40 a 42,6)	0,190
Pcrit no estado hipotónico	1,92 (0,66 a 5,60)	0,231
Declive do EMGgg (estado ativo)	33,8 (1,17 a 980,7)	0,040
Modelo final: variáveis significativas ajustadas por covariáveis‡		
SAOS, N = 32, Controlos, N = 23, AUC = 0,951		
VAT	10,0 (1,78 a 56,4)	0,009
VVAN	0,05 (0,01 a 0,43)	0,007
Pcrit no estado ativo	8,79 (1,70 a 45,6)	0,010
Declive do EMGgg (estado ativo)	24,0 (1,10 a 521,1)	0,043

*OR (*odds ratio*) associado a aumento de 1 DP em variáveis contínuas ou entre grupos no caso de variáveis categóricas.

†Valor p obtido a partir do modelo de regressão logística.

‡O modelo inclui preditores listados e covariáveis indicadas no Modelo 0. As estimativas significativas ($p < 0,05$) são apresentadas em negrito.

VAT, volume adenotonsilar; AUC, área sob a curva característica de operação do recetor; IMC, índice de massa corporal; EMGgg, eletromiograma do genioglossos; VVAN, volume das vias aéreas nasofaríngeas; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono; Pcrit, pressão de encerramento crítica.

mas não com as medidas de hipercápnia. As amígdalas revelaram associações mais fortes do que os adenoides para cada medição de gravidade (quadro 5). A Pcrit no estado ativo também revelou estar associada com o tempo de dessaturação ($p = 0,037$), mas não com outras medidas da troca gasosa. A Pcrit no estado hipotónico revelou uma associação marginal com o IAH ($p = 0,065$) e uma associação significativa com o tempo de dessaturação ($p = 0,027$). Curiosamente, as medidas do tamanho das vias aéreas nasofaríngeas, que revelaram associações independentes com o risco de SAOS, não demonstraram estar correlacionadas com a gravidade da SAOS.

Em seguida, as análises multivariadas foram repetidas, examinando se as medidas primárias dos modelos multivariados de risco de SAOS estavam associadas de forma independente à gravidade da SAOS entre os participantes com SAOS (quadro 6). Nenhuma das medidas demonstrou estar associada com o grau ou duração da hipercápnia. O maior VAT revelou estar significativamente associado a SAOS mais grave em modelos ajustados apenas por covariáveis clínicas ou modelos completos (todos $p < 0,005$). Assim, o VAT aparentou ser um preditor sólido e independente da gravidade da SAOS em adolescentes. Embora não significativa em análises de correlação, verificou-se uma associação independente entre o volume VVAN e a percentagem de tempo de sono com $\text{S}_{\text{pO}_2} < 90\%$ no modelo apenas de covariáveis, no modelo apenas de anatomia e no modelo completo. Inversamente, as medidas da Pcrit não demonstram, no geral, associações em análises multivariadas, com apenas uma associação ($p = 0,012$) entre a Pcrit no estado hipotónico e a per-

Quadro 5 Correlações de Pearson parciais ajustadas* com medidas da gravidade da SAOS em adolescentes com SAOS

Variável	N	IAH com (acontecimentos/hora)†		% de tempo de sono com SpO ₂ < 90%†		Nadir de SpO ₂ (%)		Pico de ETCO ₂ (mm Hg)		% de tempo de sono com ETCO ₂ > 50	
		r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p
Volume das amígdalas, mm ³	42	0,56	< 0,001	0,67	< 0,0001	-0,45	0,005	0,13	0,428	0,19	0,255
Volume dos adenoides, mm ³	42	0,51	0,001	0,39	0,015	-0,30	0,070	0,05	0,766	-0,04	0,805
VAT, mm ³	42	0,66	< 0,0001	0,66	< 0,0001	-0,46	0,003	0,11	0,497	0,09	0,579
VVAN, mm ³	42	-0,08	0,616	0,11	0,527	0,01	0,965	-0,12	0,456	0,06	0,737
Área da secção transversal nasofaríngea, mm ²	42	-0,24	0,151	-0,20	0,220	0,03	0,866	-0,11	0,517	-0,03	0,860
Área mínima nasofaríngea, mm ²	42	-0,26	0,114	-0,16	0,340	-0,03	0,880	-0,13	0,423	-0,07	0,692
Declive da resposta do fluxo de pressão estado ativo) ml/s/cm H ₂ O	42	0,21	0,200	0,12	0,475	-0,05	0,769	-0,14	0,403	-0,24	0,142
Pcrit (estado ativo), cm H ₂ O	42	0,36	0,027	0,34	0,037	-0,11	0,527	-0,06	0,733	-0,12	0,475
Declive da resposta de fluxo de pressão (estado hipotônico) ml/s/cm H ₂ O	42	0,05	0,743	0,05	0,752	0,10	0,566	-0,01	0,949	-0,21	0,200
Pcrit (estado hipotônico), cm H ₂ O	42	0,30	0,065	0,36	0,027	-0,02	0,923	0,16	0,335	0,02	0,888
Declive do EMGgg (estado ativo), %/cm H ₂ O	32	0,16	0,422	0,28	0,151	-0,17	0,378	-0,04	0,833	0,13	0,523
Declive do EMGgg (estado hipotônico), %/cm H ₂ O	30	0,14	0,502	0,07	0,719	0,12	0,544	-0,34	0,088	-0,32	0,108
Declive da RVHC, l/min/mm Hg PETCO ₂	31	0,12	0,561	-0,02	0,931	-0,04	0,840	0,07	0,717	-0,06	0,761
Coefficiente de correlação da RVHC	31	0,10	0,603	0,12	0,556	-0,05	0,795	-0,19	0,339	-0,25	0,202
Resposta ao CO ₂ durante o sono, %ΔV _E	16	-0,42	0,172	-0,41	0,186	0,52	0,080	-0,07	0,834	-0,16	

* Correlações parciais controlando-se a idade, sexo, raça e score z de IMC.

† Mede o logaritmo natural + 1 transformado para normalidade; as correlações significativas (p < 0,05) são apresentadas em negrito.

IAH, índice apneia-hipopneia; VAT, volume adenotonsilar; IMC, índice de massa corporal; EMGgg, eletromiograma do genioglossos; ETCO₂, dióxido de carbono no final da expiração; RVHC, resposta ventilatória hiperápica; VVAN, volume das vias aéreas nasofaríngeas; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono; Pcrit, pressão de encerramento crítica; SpO₂, saturação de oxigênio arterial; VE, ventilação por minuto.**Quadro 6** Modelos multivariados ajustados para medidas da gravidade da SAOS em adolescentes com SAOS

Medida da SAOS	Variável	Modelo de anatomia das VAS		Modelo da Pcrit		Modelo completo	
		β (IC de 95%)*	Valor p†	β (IC de 95%)*	Valor p†	β (IC de 95%)*	Valor p†
IAH (acontecimentos/hora)‡	VAT	0,48 (0,29 a 0,67)	< 0,0001	-	-	0,45 (0,25 a 0,65)	< 0,0001
	VVAN	0,06 (-0,15 a 0,27)	0,574	-	-	0,05 (-0,18 a 0,28)	0,651
	Pcrit (estado ativo)	-	-	0,21 (-0,08 a 0,50)	0,150	0,03 (-0,24 a 0,30)	0,805
	Pcrit (estado hipotônico)	-	-	0,12 (-0,19 a 0,43)	0,430	0,15 (-0,11 a 0,40)	0,245
% de tempo de sono com SpO ₂ < 90%‡	VAT	0,52 (0,34 a 0,70)	< 0,0001	-	-	0,54 (0,35 a 0,72)	< 0,0001
	VVAN	0,22 (0,02 a 0,42)	0,031	-	-	0,28 (0,07 a 0,49)	0,009
	Pcrit (estado ativo)	-	-	0,16 (-0,14 a 0,45)	0,281	-0,14 (-0,39 a 0,10)	0,242
	Pcrit (estado hipotônico)	-	-	0,20 (-0,11 a 0,51)	0,194	0,30 (0,07 a 0,54)	0,012
Nadir de SpO ₂ (%)	VAT	-3,74 (-6,11 a -1,37)	0,003	-	-	-4,01 (-6,68 a -1,34)	0,004
	VVAN	-0,91 (-3,56 a 1,75)	0,492	-	-	-1,16 (-4,20 a 1,87)	0,441
	Pcrit (estado ativo)	-	-	-1,15 (-4,54 a 2,23)	0,493	0,72 (-2,84 a 4,29)	0,682
	Pcrit (estado hipotônico)	-	-	0,53 (-3,03 a 4,09)	0,764	0,06 (-3,32 a 3,44)	0,970
Pico de ETCO ₂ (mm Hg)	VAT	0,40 (-1,16 a 1,96)	0,606	-	-	0,66 (-1,05 a 2,38)	0,436
	VVAN	-0,52 (-2,26 a 1,23)	0,550	-	-	-0,03 (-1,98 a 1,92)	0,975
	Pcrit (estado ativo)	-	-	-1,02 (-2,95 a 0,92)	0,293	-1,24 (-3,52 a 1,05)	0,278
	Pcrit (estado hipotônico)	-	-	1,41 (-0,63 a 3,45)	0,168	1,42 (-0,75 a 3,59)	0,192
% de tempo de sono com ETCO ₂ > 50‡	VAT	0,18 (-0,37 a 0,72)	0,521	-	-	0,34 (-0,26 a 0,94)	0,251
	VVAN	0,14 (-0,47 a 0,76)	0,637	-	-	0,37 (-0,31 a 1,05)	0,282
	Pcrit (estado ativo)	-	-	-0,32 (-1,01 a 0,36)	0,346	-0,59 (-1,39 a 0,21)	0,141
	Pcrit (estado hipotônico)	-	-	0,23 (-0,49 a 0,95)	0,522	0,35 (-0,41 a 1,11)	0,351

* Coeficiente beta e IC de 95% obtidos a partir do modelo de regressão linear; interpretado como a alteração esperada na evolução clínica para um aumento de 1 DP em variáveis contínuas ou associado ao grupo indicado para variáveis categóricas.

† Valor p obtido a partir do modelo de regressão linear.

‡ Mede o logaritmo natural + 1 transformado para normalidade; as associações significativas (p < 0,05) são apresentadas em negrito.

IAH, índice apneia-hipopneia; VAT, volume adenotonsilar; ETCO₂, dióxido de carbono no final da expiração; VVAN, volume das vias aéreas nasofaríngeas; SAOS, síndrome de apneia obstrutiva do sono; Pcrit, pressão de encerramento crítica; SpO₂, saturação de oxigênio arterial; VAS, vias aéreas superiores.

centagem de tempo de sono com SpO₂ < 90%. Assim, parece que, na amostra em estudo, e embora a anatomia e a Pcrit estivessem ambas relacionadas com o risco de SAOS, somente a anatomia revelou associações consistentes com a gravidade da doença.

Associações simultâneas de fatores de risco importantes

O VAT, o VVAN e a Pcrit no estado ativo demonstraram, todos, evidências de associações independentes com o risco de SAOS no modelo completo. Para avaliar as associações simultâneas de quaisquer dois destes três fatores na probabilidade prevista de SAOS, (1) testamos se existiam evidências de interações emparelhadas e (2) empregamos MSR, a qual permite a

modelação da probabilidade de SAOS com base quer em relações lineares, quer em relações não lineares.

Adicionando individualmente termos de interação emparelhados ao modelo de efeitos principal incluindo covariáveis, VAT, VVAN e a Pcrit no estado ativo, observou-se uma interação positiva significativa entre o VVAN e a Pcrit no estado ativo (p = 0,035). Os resultados sugerem que entre os adolescentes com maior VVAN, o aumento da Pcrit no estado ativo tinha associações mais fortes com a SAOS, ao passo que para VVAN menores o aumento da Pcrit no estado ativo se revelou menos importante. Por exemplo, para um VVAN 1 DP acima da média, o OR ajustado para um aumento de 1 DP da Pcrit no estado ativo foi de 7,8

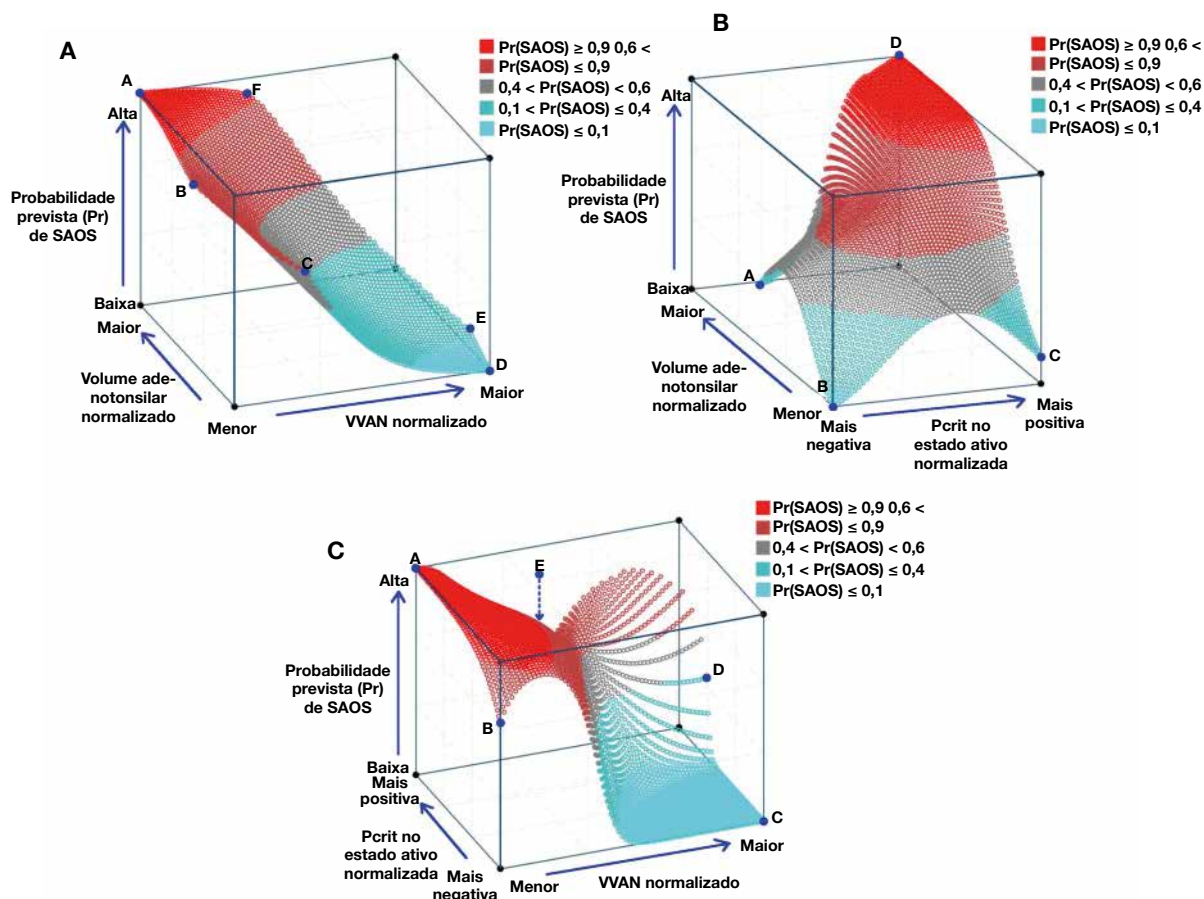


Figura 1 (A - C) apresenta gráficos 3D da probabilidade prevista (Pr) de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) a partir de análises de modelação da superfície de resposta (MSR). As altas probabilidades previstas de SAOS são apresentadas a vermelho, as probabilidades em torno de 0,5 são apresentadas a cinzento e as baixas probabilidades previstas são apresentadas a azul. Os pontos que intersectam a margem do cubo (denotando os vértices do plano de probabilidade) estão realçados a azul e identificados com letras (A - F). Todos os eixos estão legendados qualitativamente, com as principais variáveis preditoras representadas sob a forma de valores normalizados, os quais são iguais ao número de DP acima ou abaixo da média da amostra. Para referência, os valores médios (DP) nos dados foram os seguintes: 18,561 (7,353) mm³ para o volume adenotonsilar (VAT); 2,720 (1,419) mm³ para o volume das vias aéreas nasofaríngeas (VVAN) e -14,6 (9,7) cm H₂O para a pressão de encerramento crítica (Pcrit) no estado ativo. Assim, por exemplo, um valor normalizado do VAT de 1,0 representa um VAT subjacente de 25,914 mm³. (A) VAT e VVAN: as probabilidades previstas a partir da MSR em função do VAT e do VVAN sobre a área onde os valores foram observados na população em estudo. Nenhum adolescente apresentou um VVAN muito grande e um VAT grande e, de forma semelhante, nenhum adolescente apresentou um pequeno VVAN e um pequeno VAT (consultar a figura suplementar S1A online). O modelo apenas de covariáveis (idade, sexo, grupo étnico, *score z* de índice de massa corporal (IMC)) apresentou uma área sob a curva característica de operação do recetor (AUC) de 0,665 ($p = 0,174$), comparativamente com uma AUC de 0,831 para a MSR completa ($p = 0,001$). As contribuições para a AUC geral por parte dos componentes MSR individuais foram as seguintes: 0,036 ($p = 0,111$) para termos VAT, 0,073 ($p = 0,073$) para termos VVAN, 0,005 ($p = 0,887$) para termos de interação e 0,023 ($p = 0,602$) para termos quadráticos. Pontos apresentados em destaque (VAT normalizado, VVAN normalizado, probabilidade prevista de SAOS): A = (2,0, -1,4, 0,995); B = (-0,05, -1,4, 0,85); C = (-1,5, -0,4, 0,57); D = (-1,5, 2,05, 0,03); E = (-0,75, 2,05, 0,12); F = (2,0, 0,05, 0,92). No geral, os adolescentes com maior VAT e menor VVAN tinham uma maior probabilidade prevista de SAOS (Ponto A, Pr(SAOS) = 0,995), ao passo que os participantes com maior VVAN e menor VAT tinham uma probabilidade muito baixa (Ponto D, Pr(SAOS) = 0,03). Para um VAT variando de 0 a 2 DP acima da média, previu-se que os adolescentes com um pequeno VVAN tinham uma probabilidade $\geq 85\%$ de SAOS independentemente do VAT dentro desse intervalo (A, linha AB) e, de forma semelhante, previu-se que os adolescentes com grande VAT tinham uma probabilidade $\geq 92\%$ de SAOS para um VVAN 1,4 a 0,05 DP abaixo da média da população (linha AF). Entre os participantes com menor VAT, verificou-se uma diminuição na probabilidade de SAOS à medida que o VVAN aumentava (linha CD). Em geral, ao manter o VVAN constante, o risco de SAOS aumentava à medida que o VAT aumentava, embora sejam limitados os dados nos extremos (p. ex., linha DE). A MSR completa, incluindo interações emparelhadas entre termos ao quadrado e termos de efeito principal, resultou numa AUC = 0,831 ($p = 0,001$), revelando uma forte capacidade preditiva nesta amostra. Ao examinar a contribuição de componentes do modelo individual, as variáveis envolvendo o VVAN revelaram o maior valor preditivo ($p = 0,073$), seguidas por todas as variáveis que envolviam o VAT ($p = 0,111$). Foram limitadas as evidências de contribuição significativa por parte dos termos quadráticos ($p = 0,602$) ou de efeitos de interações entre os termos de VAT e VVAN ($p = 0,887$). (B) VAT e Pcrit no estado ativo: as probabilidades previstas a partir da MSR em função do VAT e da Pcrit no estado ativo sobre a área com valores observados na população em estudo. Nenhum dos adolescentes apresentava um grande VVAN e, simultaneamente, valores muito negativos da Pcrit (consultar a figura suplementar S1B online). O modelo apenas de covariáveis (idade, sexo, grupo étnico, *score z* de IMC) apresentou uma área sob a AUC de 0,665 ($p = 0,174$), comparativamente com uma AUC de 0,839 para a MSR completa ($p = 0,001$). As contribuições para a AUC geral por parte dos componentes MSR individuais foram as seguintes: 0,093 ($p = 0,011$) para termos VAT, 0,081 ($p = 0,054$) para termos Pcrit no estado ativo, 0,025 ($p = 0,339$) para termos de interação e 0,040 ($p = 0,431$) para termos quadráticos. Pontos apresentados em destaque (VAT normalizado, Pcrit no estado ativo normalizada, probabilidade prevista de SAOS): A = (1,05, -1,05, 0,34); B = (-1,3, -1,05, 0,05); C = (-1,3, 1,4, 0,17); D = (3,3, 1,4, 1,00). No geral, os adolescentes com maior VAT e uma Pcrit no estado ativo mais positiva tinham uma probabilidade prevista de 99,9% de SAOS (Ponto D, Pr(SAOS) > 0,999), ao passo que os participantes com um menor VAT e uma Pcrit no estado ativo mais negativa tinham a probabilidade mais baixa (Ponto B, Pr(SAOS) = 0,05). Para um VAT variando de -1,3 DP abaixo a 1,05 DP acima da média e uma Pcrit no estado ativo mais negativa, o risco de SAOS permaneceu baixo a moderado entre os valores do VAT (linha AB). De forma semelhante, previu-se que os adolescentes com um VAT mais pequeno têm um risco baixo a moderado de SAOS independentemente dos respetivos valores de Pcrit no

(2,3, 26,4), comparativamente com 3,3 (1,5, 7,0) para um VVAN médio e um OR não significativo de 1,4 (0,5, 3,7) para um VVAN 1 DP abaixo da média. Por conseguinte, a relação entre a Pcrit no estado ativo e a SAOS tornou-se mais forte à medida que o VVAN aumentou. De forma semelhante, entre os adolescentes com valores de Pcrit no estado ativo mais positivos, o aumento do VVAN revelou-se menos protetor contra a SAOS, e entre os adolescentes com valores de Pcrit mais negativos a diminuição do VVAN estava associada mais fortemente ao risco de SAOS. Não se verificou qualquer interação entre o VAT e o VVAN ($p = 0,564$) ou a Pcrit no estado ativo ($p = 0,819$).

Foi utilizada MSR para examinar os efeitos simultâneos de cada par de medidas. Para interpretar a contribuição relativa de componentes individuais, é de referir que o modelo apenas de covariáveis (idade, sexo, grupo étnico, *score z* de IMC) resultou numa AUC = 0,665 ($p = 0,174$). A Figura 1A apresenta a probabilidade prevista a partir da MSR em função do VAT e do VVAN. Os adolescentes com maior VAT e menor VVAN tinham uma elevada probabilidade prevista de SAOS (Ponto A), ao passo que os participantes com maior VVAN e menor VAT tinham uma probabilidade muito baixa (Ponto D). A MSR completa resultou numa AUC = 0,831 ($p = 0,001$), demonstrando uma forte capacidade preditiva nesta amostra. Ao examinar a contribuição da AUC de componentes do modelo individual, as variáveis envolvendo o VVAN revelaram o maior valor preditivo ($p = 0,073$), seguidas por todas as variáveis que envolviam o VAT ($p = 0,111$). Verificaram-se poucas evidências de uma contribuição significativa por parte dos termos quadráticos (efeitos não lineares de termos envolvendo quadrados (isto é, $VVAN^2$, VAT^2 , $VAT \cdot VVAN^2$ e $VVAN \cdot VAT^2$; $p = 0,602$) ou efeitos de interação entre o VAT e o VVAN ($p = 0,887$)).

A Figura 1B apresenta a probabilidade prevista em função do VAT e da Pcrit no estado ativo. Os adolescentes com maior VAT e uma Pcrit no estado ativo mais positiva tinham uma probabilidade prevista de 99,9% de SAOS (Ponto D), ao passo que os participantes com um menor VAT e uma Pcrit no estado ativo mais negativa tinham a probabilidade mais baixa (Ponto B). A MSR completa teve uma forte capacidade preditiva, com uma AUC = 0,839 ($p = 0,001$). Examinando o valor preditivo de componentes individuais, os preditores que envolviam o VAT ($p = 0,012$) e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,054$) revelaram-se os mais

significativos em termos estatísticos. Mais uma vez, foi limitado o benefício para o modelo de ajuste global para os componentes de interação ($p = 0,339$) ou quadráticos ($p = 0,431$) da MSR.

A Figura 1C ilustra as probabilidades previstas de SAOS em função da Pcrit no estado ativo e do VVAN. A maior probabilidade prevista foi observada para adolescentes com uma Pcrit no estado ativo mais positiva e um menor VVAN (Ponto A) e a menor probabilidade foi observada para os adolescentes com um maior VVAN e uma Pcrit no estado ativo mais negativa (Ponto C). Este modelo revelou a AUC mais elevada das três MSR (AUC = 0,915, $p < 0,0001$). Todos os termos que envolviam o VVAN ($p < 0,0001$) ou a Pcrit no estado ativo ($p < 0,0001$), bem como os termos quadráticos ($p = 0,007$), contribuíram significativamente para o modelo de ajuste global. Conforme sugerido pelas análises de interações do modelo linear, verificou-se também um impacto significativo de interações entre o VVAN e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,001$).

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro a avaliar sistematicamente os fatores de risco estruturais e funcionais para SAOS em adolescentes. Os adolescentes apresentam uma elevada prevalência de SAOS,¹³ mas poucos estudos da SAOS focaram os anos da adolescência. A adolescência está associada a muitas alterações de desenvolvimento relacionadas com a puberdade, incluindo um maior crescimento linear e alterações a nível do sistema nervoso central. Por conseguinte, os estudos envolvendo populações mais jovens ou mais velhas não podem ser extrapolados para o grupo etário da adolescência.

O principal achado deste estudo foi a determinação de que uma combinação de parâmetros anatómicos e neuromotores, incluindo um maior VAT, um menor VVAN e uma Pcrit no estado ativo mais elevada, constituem fatores de risco para a SAOS em adolescentes (figura 2); sendo que o VVAN e a Pcrit no estado ativo têm um efeito sinérgico. Os participantes com o menor VVAN e/ou o maior VAT e a Pcrit no estado ativo mais positiva apresentavam o maior risco de SAOS (figura 3). Adicionalmente, uma maior resposta ao CO_2 durante o sono pode proteger contra a SAOS, mas são necessários estudos de maiores dimensões para avaliar este aspeto.

estado ativo (linha BC). Entre os adolescentes com uma Pcrit no estado ativo mais positiva, o modelo revelou uma forte influência do aumento do VAT sobre o maior risco de SAOS (linha CD). No geral, em toda a região de probabilidade, quando se mantinha o VAT constante, a Pcrit no estado ativo diminuía (tornando-se mais negativa), assim como o risco de SAOS. A MSR completa, incluindo interações emparelhadas entre termos ao quadrado e termos de efeito principal, revelou uma boa capacidade preditiva nesta amostra, com uma AUC = 0,839 ($p = 0,001$). Examinando o valor preditivo de componentes do modelo individual, os preditores que envolviam o VAT ($p = 0,012$) e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,054$) revelaram-se os mais significativos em termos estatísticos. Mais uma vez, foi limitado o benefício para o modelo de ajuste global para os componentes de interação ($p = 0,339$) ou quadráticos ($p = 0,431$) da MSR. (C) Pcrit no estado ativo e VVAN: as probabilidades previstas de SAOS em função da Pcrit no estado ativo e do VVAN. Nenhum dos adolescentes apresentava um grande VVAN e, simultaneamente, valores muito positivos da Pcrit no estado ativo (consultar a figura suplementar S1C online). O modelo apenas de covariáveis (idade, sexo, grupo étnico, *score z* de IMC) apresentou uma área sob a AUC de 0,665 ($p = 0,174$), comparativamente com uma AUC de 0,915 para a MSR completa ($p = 0,001$). As contribuições para a AUC geral por parte dos componentes MSR individuais foram as seguintes: 0,120 ($p < 0,0001$) para termos Pcrit no estado ativo, 0,168 ($p < 0,0001$) para termos VVAN, 0,056 ($p = 0,001$) para termos de interação e 0,058 ($p = 0,007$) para termos quadráticos. Pontos apresentados em destaque (Pcrit no estado ativo normalizada, VVAN normalizado, probabilidade prevista de SAOS): A = (1,7, -1,4, 0,99); B = (-1,05, -1,4, 0,70); C = (-1,05, 2,05, 0,00); D = (0,80, 2,05, 0,38); E = (1,7, 0,15, 0,45). A maior probabilidade prevista de SAOS foi observada para adolescentes com uma Pcrit no estado ativo mais positiva e um menor VVAN, conforme esperado (Ponto A, $Pr(SAOS) = 0,99$) e a menor probabilidade foi observada para os adolescentes com um maior VVAN e uma Pcrit no estado ativo mais negativa (Ponto C, $Pr(SAOS) < 0,001$). Todos os adolescentes com VVAN muito pequeno tinham uma probabilidade prevista de SAOS moderada a elevada (linha AB), embora se verifique um certo grau de diminuição do risco para os valores negativos mais extremos da Pcrit no estado ativo (Ponto B, $Pr(SAOS) = 0,70$). Entre os adolescentes com Pcrit no estado ativo mais negativa, verificou-se um forte efeito do VVAN, de tal forma que a probabilidade prevista de SAOS diminuía rapidamente à medida que as dimensões das vias aéreas aumentavam (linha BC). Assumindo um VVAN maior, a probabilidade prevista de SAOS continuou a ser $\leq 2,5\%$ para valores da Pcrit no estado ativo variando de 0,6 DP acima a 1,05 abaixo da média, e começou a aumentar para valores variando de 0,6 a 0,8 DP acima da Pcrit no estado ativo média (linha CD). Conforme evidenciado pela maior região no canto inferior direito do gráfico da MSR, para a maioria das combinações de uma Pcrit no estado ativo moderada a baixa e VVAN moderado a grande, a probabilidade prevista de SAOS foi $< 10\%$. Para valores da Pcrit no estado ativo mais positivos, o risco de SAOS revelou-se elevado a moderado, mesmo à medida que o VVAN aumentava (p. ex., linha AE), embora sejam mais escassos os dados para um maior VVAN e para valores da Pcrit no estado ativo mais positivos (consultar a figura suplementar S1C online). No geral, este modelo revelou a AUC mais elevada das três MSR (AUC = 0,915, $p < 0,0001$), com uma combinação de todos os termos envolvendo o VVAN ($p < 0,0001$) ou a Pcrit no estado ativo ($p < 0,0001$) e termos quadráticos ($p = 0,007$) a contribuírem de forma significativa para o modelo de ajuste global. Conforme sugerido pelas análises de interações do modelo linear, verificou-se também um impacto estatisticamente significativo das interações entre o VVAN e a Pcrit no estado ativo ($p = 0,001$).

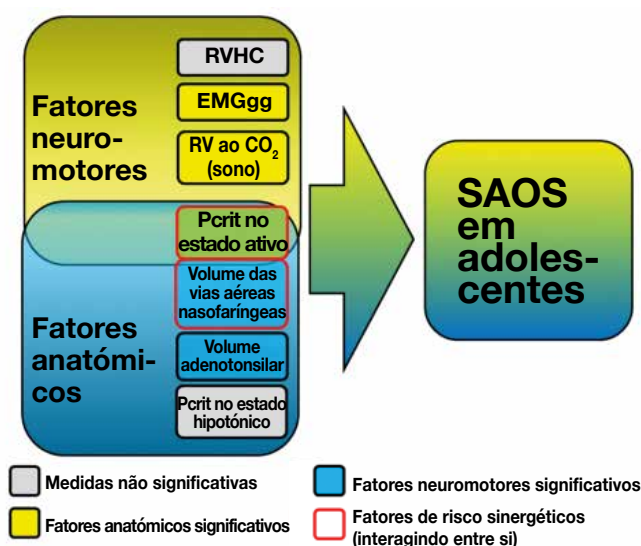


Figura 2 apresenta supostos fatores fisiopatológicos de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS). As setas preenchidas indicam fatores considerados significativos, as setas abertas grandes indicam fatores de interesse que tiveram uma potência estatística demasiado reduzida no presente estudo e as setas com pontos indicam fatores que não foram considerados significativos. EMGgg, eletromiograma do genioglossa; RVHC, teste de resposta ventilatória hiperápica; RV, resposta ventilatória.

Estudos anteriores avaliaram quer fatores anatômicos, quer fatores neuromotores, de risco de SAOS, mas é provável que a patogênese da doença resulte de uma combinação de ambos, conforme sustentado pelo presente estudo. Isto explicaria o porquê de a SAOS melhorar depois de removidas cargas anatômicas (p. ex., através de adenotonsilectomia ou perda de peso), mas, no entanto, a presença ou gravidade da SAOS não podem ser previstas com base apenas no tamanho adenotonsilar ou no grau de obesidade. A descoberta de que tanto os fatores anatômicos como os fatores estruturais são relevantes e sinérgicos tem importantes implicações terapêuticas. Com base nos achados, é razoável ponderar o recurso a adenotonsilectomia em adolescentes com SAOS, mesmo que sejam obesos. Contudo, a polissonografia deve ser repetida após a operação, de modo a assegurar que não existe SAOS residual devida a défices neuromotores subjacentes. Estão a ser desenvolvidas novas terapêuticas que alteram diretamente a Pcrit no estado ativo, que vão desde a estimulação das vias aéreas superiores^{14,15} (ainda não aprovada pela FDA (Food and Drug Administration) para adolescentes) ao emprego de medicamentos¹⁶.

Estudos anteriores demonstraram que a obesidade constitui um importante fator de risco de SAOS, desde a infância até à idade adulta.^{7,17-19} Também foi demonstrado que a hipertrofia adenotonsilar e o estreitamento das vias aéreas superiores constituem fatores de risco de SAOS em crianças²⁰ e adolescentes.⁷ Foram menos os estudos dedicados aos fatores neuromotores. No presente estudo, avaliámos vários fatores neuromotores: Pcrit no estado ativo, ativação do EMGgg em resposta a pressão subatmosférica, RVHC durante a vigília e resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono. Destes, a Pcrit no estado ativo revelou ser o fator de risco funcional mais importante. A Pcrit foi medida de diferentes formas. A técnica hipotónica assume que as respostas reflexas das vias aéreas superiores à pressão subatmosférica se desenvolvem ao longo de várias respirações; assim, as medições durante as primeiras respirações após um decréscimo da pressão nasal refletem uma via hipotónica.^{21,22} Pensa-se, por conseguinte, que, com esta técnica, o grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores representa sobretudo fatores anatômicos que predisõem a obstrução.²³ No entanto, as vias aéreas não estão totalmente atónicas, pois as medições da colapsabilidade das vias aéreas superiores sob anestesia geral e paralisia muscular esquelética apresentam valores superiores aos da Pcrit no estado hipotónico.²⁴

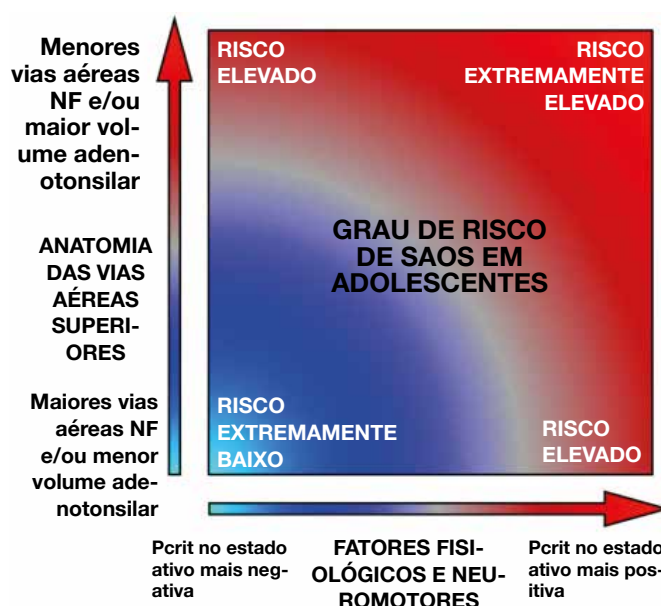


Figura 3 Diagrama esquemático de fatores de risco interativos de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) em adolescentes, mostrando a interação entre fatores anatômicos e neuromotores. Os participantes com o menor volume das vias aéreas nasofaríngeas (NF)/maior volume adenotonsilar e a pressão de encerramento crítica (Pcrit) no estado ativo mais positiva apresentavam o maior risco de SAOS.

Neste estudo, as medições da Pcrit no estado hipotónico não proporcionaram informações adicionais comparativamente com medições de IRM diretas da anatomia. A medida da Pcrit no estado ativo é obtida diminuindo gradualmente a pressão subatmosférica nas vias aéreas superiores, ativando-se assim os reflexos musculares nas vias aéreas superiores.^{8,23,25} Pensa-se, por conseguinte, que reflete uma combinação de fatores anatômicos (isto é, Pcrit no estado hipotónico) e fatores neuromotores (ativação dos músculos das vias aéreas superiores). No presente estudo, a Pcrit no estado ativo constituiu um preditor significativo de SAOS, com o efeito a tornar-se mais forte ou mais fraco consoante o tamanho das vias aéreas nasofaríngeas. Previamente, na mesma coorte, foi demonstrado que os adolescentes com SAOS tinham menores respostas EMGgg à pressão subatmosférica do que os controlos. De forma semelhante, o presente estudo sugere que o EMGgg no estado ativo constitui um fator de risco independente, embora sejam necessárias amostras de maiores dimensões para obter uma estimativa sólida da dimensão do efeito. A resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono revelou estar associada a um maior risco de SAOS, embora não tenha sido possível avaliar completamente a independência deste fator devido ao menor número de participantes. A resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono é, provavelmente, um reflexo do acionamento ventilatório central sobre os músculos das vias aéreas superiores. Estudos anteriores demonstraram que a pressão de oclusão em 1 ms (P0.1) está correlacionada com a colapsabilidade das vias aéreas superiores durante o sono, mas não na vigília.²⁶ Assim, o acionamento ventilatório atenuado em doentes com SAOS aparenta ser específica do estado de sono. A resposta ventilatória hiperápica durante a vigília não demonstrou constituir um fator de risco de SAOS.

Apesar de quer as medidas anatômicas, quer as medidas funcionais, permitissem prever o risco de SAOS, o VAT constituiu a principal variável associada à gravidade da SAOS. São necessários mais estudos para determinar o motivo disto. Tendo em conta esta associação, a adenotonsilectomia pode constituir um tratamento importante da SAOS em adolescentes obesos.

Foram realizados estudos que elucidaram a interação de fatores anatômicos (avaliados indiretamente através da Pcrit no estado hipotónico) e fatores neuromotores (respostas EMGgg, limiar de estimulação e ganho de ciclo) na fisiopatologia da SAOS em adultos.^{16,27} Estes estudos revelaram variabilidade nos traços,

resultando em diferentes perfis de risco individual. O presente estudo sugere que os adolescentes são diferentes em termos da proeminência de fatores de risco anatômicos medidos diretamente (isto é, hipertrofia adenotonsilar) e de fatores neuromotores (Pcrit no estado ativo, resposta ventilatória ao CO₂ durante o sono). Embora o limiar de estimulação não tenha sido medido neste estudo, estudos anteriores sugerem que o mesmo constitui um importante fator etiológico na SAOS pediátrica.²⁸ O ganho de ciclo não foi medido no presente estudo, mas é proporcional ao acionamento ventilatório,²⁹ e o presente estudo demonstrou que o acionamento ventilatório hiperapnéico durante o sono era importante na proteção contra a SAOS.

As mais-valias deste estudo incluem as detalhadas avaliações fisiológicas, o exame combinado de fatores anatômicos e neuromotores para determinar o risco de SAOS e a utilização de controles com IMC correspondentes e de metodologias estatísticas sólidas. Não foram incluídos indivíduos magros dado a SAOS ser rara em adolescentes não obesos na ausência de doença neuromuscular ou craniofacial. Uma limitação consiste no facto de o estudo ter potência estatística demasiado reduzida para as avaliações de CO₂. Deve referir-se que as probabilidades determinadas pelo modelo dependem da percentagem de casos de SAOS em cada conjunto de análise, que era, sensivelmente, de 50%. Estudos futuros devem validar estes achados utilizando um grupo independente, pois é possível que estes resultados não sejam aplicáveis a populações com diferentes graus de obesidade ou de gravidade da SAOS. No geral, este estudo mostra que tanto os fatores anatômicos como os fatores neuromotores são importantes na fisiopatologia da SAOS em adolescentes, e que estes fatores têm um efeito sinérgico. Justifica-se a realização de estudos adicionais que examinem o efeito do tratamento sobre estes fatores, bem como a alteração longitudinal nestes fatores ao longo do espectro de desenvolvimento que vai das crianças a adultos.

Agradecimentos Os autores agradecem a todo o Hospital Infantil do Laboratório de sono de Filadélfia e técnicos de radiologia que ajudaram a conduzir este estudo. Agradecem às crianças e às suas famílias pela sua entusiástica participação neste estudo.

Contribuições CLM desenhou o estudo, analisou os dados e elaborou o manuscrito. BTK forneceu as análises estatísticas e ajudou com a preparação do manuscrito. JH, HY, SP, IET, CMC com os dados recolhidos DAT, análise dos dados e reviu o manuscrito. RMB recolheu dados, recolheu e aprovou o manuscrito. CK, SB, F-LC e SW realizaram

dados, análise e revisão do manuscrito. GM forneceu consulta estatística e ajudou com a preparação do manuscrito. JT auxiliou na recolha de dados e aprovou o manuscrito. RJS realizou análise de dados e preparação do manuscrito.

Financiamento Este estudo foi apoiado por bolsas do National Institutes of Health (HL058585, TR000003, HL089447, HL094307). Philips Respironics forneceu o dispositivo de pressão de via aérea para medir Pcrit.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética Conselho de revisão institucional do Children's Hospital of Philadelphia

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

REFERÊNCIAS

- Ronen O, Malhotra A, Pillar G. Influence of gender and age on upper-airway length during development. *Pediatrics* 2007;120:e1028-34.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, et al. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;54:874-9.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174-9.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311:806-14.
- Schwab RJ. Pro: sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:270-1.
- Strohl KP. Con: sleep apnea is not an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:271-2.
- Yuan H, Schwab RJ, Kim C, Bagchi S, et al. Understanding the anatomic basis for obstructive sleep apnea syndrome in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1295-309.
- Huang J, Pinto SJ, Yuan H, et al. Upper airway collapsibility and genioglossus activity in adolescents during sleep. *Sleep* 2012;35:1345-52.
- Yuan H, Pinto SJ, Huang J, et al. Ventilatory responses to hypercapnia during wakefulness and sleep in obese adolescents with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2012;35:1257-67.
- Yuan H, Schwab RJ, Kim C, et al. Relationship between body fat distribution and upper airway dynamic function during sleep in adolescents. *Sleep* 2013;36:1199-207.
- Myers RH, Montgomery DC. Response surface methodology, process and product optimization using designed experiments. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1995.
- Arnardottir ES, Maitlin G, Jackson N, et al. The role of obesity, different fat compartments and sleep apnea severity in circulating leptin levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:835-42.
- Sánchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, et al. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: clinical and polygraphic findings. *Chest* 2001;119:1393-400.
- Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-49.
- Oliven A, O'Hearn DJ, Boudewyns A, et al. Upper airway response to electrical stimulation of the genioglossus in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2003;95:2023-9.
- Owens RL, Edwards BA, Eckert DJ, et al. An integrative model of physiological traits can be used to predict obstructive sleep apnea and response to non positive airway pressure therapy. *Sleep* 2015;38:961-70.
- Kahn A, Moin J, Rebuffat E, et al. Sleep pattern alterations and brief airway obstructions in overweight infants. *Sleep* 1989;12:430-8.
- Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013;368:2366-76.
- Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996;19:104-15.
- Arens R, McDonough JM, Costantino AT, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:698-703.
- Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:555-8.
- Schwartz AR, O'Donnell CP, Baron J, et al. The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1051-7.
- Marcus CL, Katz ES, Lutz J, et al. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res* 2005;57:99-107.
- Isono S, Morrison DL, Launois SH, et al. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1993;75:148-54.
- McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, et al. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008;105:197-205.
- Marcus CL, Lutz J, Hamer A, et al. Developmental changes in response to subatmospheric pressure loading of the upper airway. *J Appl Physiol* 1999;87:626-33.
- Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996-1004.
- Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, et al. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1998;84:1926-36.
- Edwards BA, Sands SA, Berger PJ. Postnatal maturation of breathing stability and loop gain: the role of carotid chemoreceptor development. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:144-55.

A sua editora de publicações médicas

Medjournal

Questionário

Especialidade:

Considera o conteúdo desta publicação relevante para si?

☐

Nada

☐

Pouco relevante

☐

Relevante

☐

Muito relevante

Que outros temas considera interessantes para a publicação?

A sua opinião é muito importante para nós. Responda por favor às questões, fotografe com o seu *smartphone* e envie-nos junto com as suas sugestões para geral@medjournal.pt
Garantimos que as mesmas serão tomadas em atenção em futuros números da publicação.

ARTIGO ORIGINAL

Correlações socioambientais da atividade física em doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Ane Arbillaga-Etxarri,^{1,2,3,4} Elena Gimeno-Santos,^{1,2,3} Anael Barberan-Garcia,^{5,6} Marta Benet,^{1,2,3} Eulàlia Borrell,⁷ Payam Dadvand,^{1,2,3} Maria Foraster,^{8,9} Alicia Marín,¹⁰ Mònica Monteagudo,^{11,12} Robert Rodriguez-Roisin,⁶ Pere Vall-Casas,¹³ Jordi Vilaró,¹⁴ Judith Garcia-Aymerich,^{1,2,3} em nome do Urban Training Study Group

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208660>).

Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209209>).

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

Correspondência para

Dr Judith Garcia-Aymerich, Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Barcelona, Spain; judith.garcia@isglobal.org

Recebido a 10 de julho de 2016
Revisto a 12 de janeiro de 2017
Aceite a 5 de fevereiro de 2017
Publicado primeiro online a 1 de março de 2017

RESUMO

Contexto O estudo das causas de níveis reduzidos de atividade física em doentes com DPOC tem sido escasso e limitado a fatores biológicos.

Objetivo Avaliar a relação entre novos fatores socioambientais, nomeadamente passear o cão, cuidar dos netos, desfavorecimento da área residencial, residência em bairros com espaços verdes envolventes e proximidade residencial com áreas verdes ou azuis, e a quantidade e intensidade de atividade física em doentes com DPOC.

Métodos Este estudo transversal incluiu 410 doentes com DPOC de cinco municípios da Catalunha. As atividades de passear o cão e cuidar dos netos foram avaliadas através de questionário. O desfavorecimento da área residencial foi avaliado utilizando o Índice de Vulnerabilidade Urbana (IVU) do recenseamento, a residência em bairros com espaços verdes envolventes foi avaliada pelo Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI) calculado a partir de dados obtidos por satélite e a proximidade residencial com áreas verdes ou azuis foi considerada como residindo a menos de 300 metros de um espaço desse tipo. A atividade física foi medida durante 1 semana por acelerómetro, para avaliar o tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa (AFMV) e unidades de vetor magnitude (UVM) por minuto.

Achados Oitenta e cinco (85) por cento dos doentes eram do sexo masculino, tinham uma idade média (DP) de 69 (9) anos e um FEV₁ pós-broncodilatador de 56 (17) %prev. Depois de ajustar para idade, sexo, estatuto socioeconómico, dispneia, capacidade de exercício e ansiedade num modelo de regressão linear, as atividades de passear o cão e cuidar dos netos revelaram estar ambas significativamente associadas a um aumento da duração da APMV (18 min./dia ($p < 0,01$) e 9 min./dia ($p < 0,05$), respetivamente) e da intensidade da atividade física (76 UVM/min. ($p = 0,05$) e 59 UVM/min. ($p < 0,05$), respetivamente). O desfavorecimento da área residencial, a existência de espaços verdes envolventes e a proximidade com espaços verdes ou azuis não revelaram estar associados com a atividade física.

Conclusões As atividades de passear o cão e cuidar dos netos estão associadas a uma maior quantidade e intensidade da atividade física em doentes com DPOC.

Número de registo do ensaio Resultados prévios, NCT01897298.

INTRODUÇÃO

Os doentes com DPOC são substancialmente menos ativos do que os seus pares saudáveis¹ devido à progressiva limitação do fluxo aéreo, à anormal troca gasosa, a disfunção da musculatura

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual é a relação entre fatores socioambientais, nomeadamente passear o cão, cuidar dos netos, desfavorecimento da área residencial, residência em bairros com espaços verdes envolventes e proximidade residencial com áreas verdes ou azuis, e a quantidade e intensidade de atividade física em doentes com DPOC?

Que conclusão foi alcançada?

► O estudo mostra, pela primeira vez, que fatores de relacionamento interpessoais, especificamente passear o cão e cuidar dos netos, estão relacionados tanto com a quantidade, como com a intensidade da atividade física em doentes com DPOC, independentemente das limitações ao nível do fluxo aéreo e de outros parâmetros biológicos ou psicológicos.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Compreender as características socioambientais dos doentes com DPOC, incluindo tarefas familiares e/ou preferências no que respeita aos momentos de lazer, é essencial para adaptar as recomendações de atividade física no ambiente clínico, bem como para conceber e testar intervenções destinadas a modificar o comportamento desses doentes no que respeita à atividade física.

esquelética, a comorbilidades e a alterações comportamentais.² No entanto, a manutenção de uma quantidade suficiente de atividade física é crucial para o prognóstico, qualidade de vida e mortalidade do doente.³ Por conseguinte, o aumento da atividade física foi recentemente incluído como uma relevante evolução clínica em termos de saúde de um vasto leque de intervenções, incluindo tratamento farmacológico,⁴ reabilitação pulmonar⁵ e intervenções baseadas em estratégias comportamentais como automonitorização, autoeficácia, motivação, estabelecimento de metas e *feedback*.⁶ É de referir que, até agora, apenas um estudo demonstrou um aumento sustentado a longo prazo

Para citar: Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-Garcia A, et al. Thorax 2017;72:796–802

da atividade física, exclusivamente num subgrupo de doentes que não eram suficientemente ativos no início do estudo.⁷

Foi argumentado que esta ausência de eficácia se poderia dever a uma falta de conhecimentos relativamente às causas do comportamento a nível da atividade física.⁸ Surpreendentemente, o número de estudos sobre determinantes de atividade física em doentes com DPOC é menor do que o número de estudos que avaliam intervenções destinadas a modular este comportamento.³ Além disso, o estudo de determinantes de atividade física em doentes com DPOC tem sido limitado a fatores individuais, sobretudo nas áreas psicológica e biológica. Isto está em contraste com os modelos socioecológicos normalmente aceites que orientam a maior parte da investigação sobre determinantes de atividade física na população em geral e em doentes com outras doenças crônicas.⁹

Os modelos socioecológicos explicam a atividade física como sendo afetada por características psicológicas, biológicas e socioambientais, e as respetivas intervenções, quer a nível individual, quer a nível populacional. Para facilitar o estudo de características socioambientais e da atividade física, foram descritas três dimensões principais: desigualdade social, relacionamentos interpessoais e características da vizinhança.¹⁰ Em doentes com DPOC, apenas a desigualdade social foi investigada enquanto potencial determinante de atividade física, através da aplicação de medidas comuns do estatuto socioeconómico (ESE), como categorias educacionais ou ocupacionais, e revelou associações inconsistentes com a atividade física.³ Contudo, os relacionamentos interpessoais como passear o cão ou cuidar dos netos não foram previamente investigados, apesar dos relacionamentos interpessoais poderem potencialmente afetar o comportamento a nível da atividade física.¹⁰ Do mesmo modo, as características da área residencial, como residir a curta distância, percorrer a pé, de parques ou num bairro menos desfavorecido, foram associadas a maiores níveis de atividade física na população geral,¹¹ embora não tenham sido previamente testadas em doentes com DPOC.

O nosso objetivo foi avaliar a relação entre novos fatores socioambientais (passear o cão, cuidar dos netos, desfavorecimento da área residencial, residência em bairros com espaços verdes envolventes e proximidade residencial com áreas verdes ou azuis) e o nível de atividade física de doentes com DPOC ligeira a muito grave estável de cinco municípios mediterrânicos.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Esta análise transversal utilizou dados no início do estudo do ensaio multicêntrico em curso «Eficácia de uma intervenção de treino urbano em doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): um ensaio controlado aleatorizado» (NCT01897298).¹² Primeiro, identificámos todos os doentes com um diagnóstico de DPOC (de acordo com os critérios da Sociedade Torácica Americana (ATS) e da Sociedade Europeia Respiratória (ERS)¹³ de 33 centros de cuidados primários e cinco hospitais terciários de cinco municípios costeiros na Catalunha: Barcelona, Badalona, Mataró, Viladecans e Gavà (consultar o quadro suplementar S1 online para informações sobre as respetivas populações e áreas). Os critérios de exclusão foram: passar um período > 3 meses/ano longe dos respetivos domicílios, deficiência mental, doença psiquiátrica grave, comorbilidade limitando a sobrevivência a 1 ano ou qualquer outra comorbilidade grave. Entre outubro de 2013 e fevereiro de 2015 todos os doentes candidatos foram abordados por ordem aleatória em cada município (Viladecans e Gavà foram agrupados dado serem municípios adjacentes). Os doentes foram consecutivamente incluídos até ao final do período de inclusão especificado para cada área geográfica com base no objetivo primário do estudo. Foi incluído um total de 410 doentes com DPOC e clinicamente estáveis (estabilidade clínica definida por um período mínimo de 4 semanas sem antibióticos ou corticosteroides orais): 189 doentes de Barcelona, 30 de Badalona, 73 de Mataró e 119 de Viladecans/Gavà. O estudo foi aprovado pelas comissões de ética de todas as instituições participantes e foi obtido o consentimento informado por escrito junto de cada participante.

Variáveis e instrumentos

Todos os doentes responderam a um questionário administrado por um entrevistador sobre se tinham cão (questão: «Tem um cão em casa?»), se iam passear o cão (em caso de resposta afirmativa à pergunta sobre se tinham cão, «Vai passear o cão?»), se tinham netos («Tem netos?») e se cuidavam dos netos (em caso de resposta afirmativa à pergunta sobre se tinham netos, «Toma conta deles ou ajuda a tomar conta deles?»). O questionário também incluía dados sobre educação, estado civil, situação profissional, ocupação, número de pessoas que moravam em casa, tabagismo, dispneia (avaliada utilizando a escala do Medical Research Council modificada (mMRC)), qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada utilizando o Teste de Avaliação da DPOC (CAT, do inglês *COPD Assessment Test*) e sobre sintomas de ansiedade e depressão (avaliados utilizando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS, do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*). O ESE foi obtido a partir de questões sobre características do emprego e classificado, utilizando a Classificação Nacional de Características Socioeconómicas, em seis categorias (I, especialistas; II, pessoal administrativo e técnico; IIN, ocupações não manuais qualificadas; IIIM, ocupações manuais qualificadas; IV, ocupações parcialmente qualificadas; e V, ocupações não qualificadas). As comorbilidades foram avaliadas com base nos registos clínicos. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido por exame físico. O FEV₁ e o FVC antes e depois da utilização de broncodilatador, e a distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos (6MWD) foram determinados seguindo a metodologia convencional.

Atribuímos um geocódigo às moradas dos doentes para avaliar medidas individuais de desfavorecimento da área residencial, residência em bairros com espaços verdes envolventes e proximidade residencial com espaços verdes ou azuis. O desfavorecimento da área residencial foi avaliado utilizando o Índice de Vulnerabilidade Urbana¹⁴, o qual constitui uma medida do ESE da área residencial ao nível do recenseamento (área mediana de 0,26 km²), variando de 0 (mais baixo) a 1 (nível mais elevado de desfavorecimento da área residencial).

Para medir os espaços verdes envolventes, utilizámos o Índice de Vegetação por Diferença Normalizada (NDVI), o qual constitui um indicador da densidade de vegetação verde (isto é, fotossinteticamente ativa) com base na diferença entre a refletância de superfície visível do vermelho e quase infravermelho. O NDVI foi calculado a partir de imagens com uma resolução espacial de 30 m x 30 m obtidas pelo satélite Landsat 8 durante a época de maior verdura em 2014. O NDVI varia de -1 a +1, sendo que os valores mais elevados indicam uma elevada densidade de vegetação verde.¹⁵ Os espaços verdes envolventes foram deduzidos sob a forma do NDVI médio em áreas-tampão de 100, 300, 500 e 1000 m a partir das moradas dos doentes, calculadas para distâncias de rede e distâncias euclidianas. Foi utilizado o NDVI médio numa distância de rede de 300 m como principal medida de espaços verdes envolventes; as restantes variáveis foram incluídas em análises de sensibilidade.

Identificámos espaços verdes ao ar livre (isto é, zonas verdes urbanas, terras agrícolas e pastagens, e florestas ou parques naturais) e espaços azuis (isto é, massas de água interiores e não interiores) com uma área ≥ 0,25 ha. Calculámos a distância de rede entre os domicílios dos participantes e o espaço verde ou azul mais próximo. Seguindo estudos anteriores¹⁶ e recomendações da Comissão Europeia,¹⁷ definimos proximidade residencial como vivendo a menos de 300 m de um espaço verde ou azul (equivalente a uma caminhada de 15 minutos).

A atividade física foi medida objetivamente empregando o acelerómetro Dynaport (McRoberts, Haia, Países Baixos), o qual demonstrou constituir uma ferramenta válida para a medição da atividade física em doentes com DPOC.¹⁸ Os doentes foram instruídos no sentido de utilizarem o acelerómetro durante 1 semana, preso no centro da região lombar com uma correia elástica. Uma medição válida da atividade física foi previamente definida como consistindo num mínimo de 3 dias com, pelo menos, 8 horas de utilização do acelerómetro por dia.¹⁹

Os principais resultados em termos de quantidade e intensidade de atividade física foram, respetivamente, o tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa (min./dia, definida como atividade de 3 a 6 tarefas de equivalente metabólico (MET) e unidades de vetor magnitude (UVM) por minuto. Utilizámos três resultados secundários da quantidade de atividade física: passos por dia, tempo de caminhada (min./dia) e tempo despendido em atividades físicas (definido como $\geq 1,5$ MET).

Análise estatística

A estimativa da potência estatística do tamanho da amostra está detalhada no ficheiro suplementar disponível *online*. Para avaliar a associação entre determinantes socioambientais e atividade física, testámos primeiro a relação bivariada entre cada determinante socioambiental (passar o cão, cuidar dos netos, desfavorecimento da área residencial, residência em bairros com espaços verdes envolventes e proximidade residencial com áreas verdes ou azuis) e cada variável de atividade física (tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa, UVM por minuto, passos, tempo de caminhada e tempo despendido em atividades físicas) utilizando o teste t de Student e testes de soma de posições ANOVA, de Kruskal-Wallis e de Wilcoxon conforme apropriado. Em segundo lugar, foi criado um modelo de regressão multivariada para cada variável de atividade física. Dado as variáveis de atividade física terem distribuição normal, utilizámos regressão linear. Cada modelo incluiu como variáveis de exposição as características socioambientais que tinham exibido um valor $p < 0,2$ na análise bivariada correspondente. A idade, sexo, educação, estado civil, estatuto socioeconómico, situação profissional, antecedentes de tabagismo, IMC, dispneia, ansiedade, depressão, FEV₁, 6MWD, rácio FEV₁/FVC, qualidade de vida relacionada com a saúde (classificação CAT), diabetes, doença cardíaca coronária, hipertensão, afeções musculoesqueléticas, comorbilidades passíveis de afetar a capacidade de caminhar e o município de residência, foram testados como potenciais fatores de confusão. A criação do modelo combinou algoritmos progressivos e regressivos, e foram incluídas covariáveis no modelo final se (i) estivessem relacionadas com a exposição e o resultado na análise bivariada, (ii) tivessem modificado (alteração $> 10\%$ no coeficiente de regressão) as estimativas das restantes variáveis nos modelos multivariados, ou (iii) se existissem evidências consistentes na literatura da associação das mesmas com a atividade física. A qualidade de ajustamento foi avaliada mediante normalidade dos resíduos, heterocedasticidade, linearidade, colinearidade e identificação de dados influentes.

A potencial modificação do efeito nas associações estudadas foi avaliada por estratificação dos modelos finais de acordo com o sexo, estádios de gravidade da DPOC (ligeira a moderada e grave a muito grave), município de residência e desfavorecimento da área residencial (categorizado pelo respetivo valor mediano), e o ensaio estatístico do termo de interação. A análise de sensibilidade foi realizada (i) excluindo indivíduos com valores extremos ($> 99^{\circ}$ percentil) nas medidas do acelerómetro, (ii) utilizando um modelo linear de efeitos mistos para representar a potencial correlação entre indivíduos num município como uma ordenada aleatória, e (iii) utilizando medidas de distância alternativas para calcular os espaços verdes envolventes conforme detalhado na secção «Métodos». A análise foi realizada utilizando uma abordagem de caso completo no Stata V.14.0 (StataCorp, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS

Os doentes eram sobretudo do sexo masculino (85%) e tinham uma idade média (DP) de 69 (9) anos (quadro 1). De acordo com a classificação ATS/ERS, 9% dos doentes tinham DPOC ligeira, 53% DPOC moderada, 31% DPOC grave e 7% DPOC muito grave. De acordo com a classificação ABCD da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (GOLD, do inglês *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), 23% dos doentes estavam no grupo A, 31% no B, 13% no C e 33% no D. Os doentes percorreram uma média de 486 (95) metros no 6MWT (distância

Quadro 1 Características sociodemográficas e clínicas, determinantes socioambientais e atividade física em 410 doentes com DPOC

	Todos os doentes n = 410*
Sexo: masculino, n (%)	349 (85)
Idade (anos), média (DP)	69 (8,5)
Educação: primária ou inferior, n (%)	286 (70)
Casados ou vivendo maritalmente, n (%)	311 (76)
Baixo estatuto socioeconómico (ESE): IV - V, n (%)	113 (27)
Situação profissional: ativos, n (%)	39 (9)
Tabagismo: fumadores, n (%)	98 (24)
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²), média (DP)	28,4 (4,9)
Dispneia (grau mMRC, 0 a 4), média (DP)	1,2 (0,9)
FEV ₁ , pós-broncodilatador (% do previsto), média (DP)	56,3 (17,3)
Rácio FEV ₁ /FVC pós-broncodilatador, média (DP)	55 (12)
6MWD (m), média (DP)	486 (95)
Qualidade de vida relacionada com a saúde (classificação CAT, 0 a 40), média (DP)	12 (7)
Ansiedade (classificação HADS-A, 0 a 21), média (DP)	5,2 (4)
Depressão (classificação HADS-D, 0 a 21), média (DP)	3,5 (3,3)
Diabetes mellitus, n (%)	114 (28)
Doença cardíaca coronária, n (%)	37 (9)
Hipertensão, n (%)	203 (51)
Doença musculoesquelética, n (%)	155 (39)
Donos de cães, n (%)	75 (18)
Passavam o cão, n (%)	49 (12)
Com netos, n (%)	302 (73)
Cuidavam dos netos, n (%)	154 (38)
Desfavorecimento da área residencial (classificação IVU, 0 (baixo) a 1 (alto)), média (DP)	0,64 (0,17)
Espços verdes envolventes (NDVI, 0 (baixo) a 1 (alto)), média (DP)	0,19 (0,05)
Proximidade residencial com espaços verdes ou azuis, n (%)	217 (53)
Distância mínima (m) até espaços verdes ou azuis, média (DP)	297 (177)
Passos (número/dia), média (DP)	7480 (4070)
Tempo de caminhada (min/dia), média (DP)	86 (42)
Tempo despendido em qualquer atividade física (min/dia), média (DP)	169 (71)
Tempo despendido em atividade física moderada a vigorosa (min/dia), média (DP)	105 (49)
UVM/min, média (DP)	464 (304)

*Algumas variáveis tinham valores em falta: 10 em diabetes, doença cardíaca coronária, doenças musculoesqueléticas e hipertensão, 3 em cuidar dos netos e 3 em desfavorecimento da área residencial, espaços verdes envolventes, proximidade residencial com espaços verdes ou azuis dado não ter sido possível atribuir um geocódigo às moradas dos doentes. 6MWD, distância percorrida durante 6 minutos; CAT, Teste de Avaliação da DPOC; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; mMRC, escala do Medical Research Council modificada; NDVI, Índice de Vegetação por Diferença Normalizada; IVU, Índice de Vulnerabilidade Urbana; UVM, unidades de vetor magnitude.

percorrida durante 6 minutos). Apenas 12% e 38% dos doentes indicaram ir passear o cão ou cuidar dos netos, respetivamente. Metade dos doentes tinham espaços verdes ou azuis a menos de 300 metros das suas casas. Todos os doentes cumpriram o critério relativo ao tempo de utilização diária (mediana dos dias de utilização: 7, intervalo: 3 a 7; mediana do tempo de gravação: 14,9 horas, intervalo: 11,1 a 15 de 15 horas no máximo entre as 07h00 e as 22h00). Os doentes despenderam uma média de quase 3 horas/dia com atividade física e metade desta atividade foi, pelo menos, de intensidade moderada (quadro 1).

A Figura 1 mostra que as atividades de passear o cão e cuidar dos netos estiveram significativamente associadas a uma maior quantidade e a maior intensidade de atividade física. No entanto, o desfavorecimento da área residencial, a existência de espaços verdes envolventes e a proximidade com espaços verdes ou azuis não revelaram estar associadas com parâmetros de atividade física. Os quadros suplementares S2 e S3 disponíveis *online* mostram as associações bivariadas entre potenciais fatores de confusão e exposições e resultados.

Após o ajuste para idade, sexo, ESE, tabagismo, dispneia, capacidade de exercício e ansiedade, a atividade de passear o cão revelou estar significativamente associada a um aumento da atividade física moderada a vigorosa de 18 min./dia ($p < 0,01$), e a

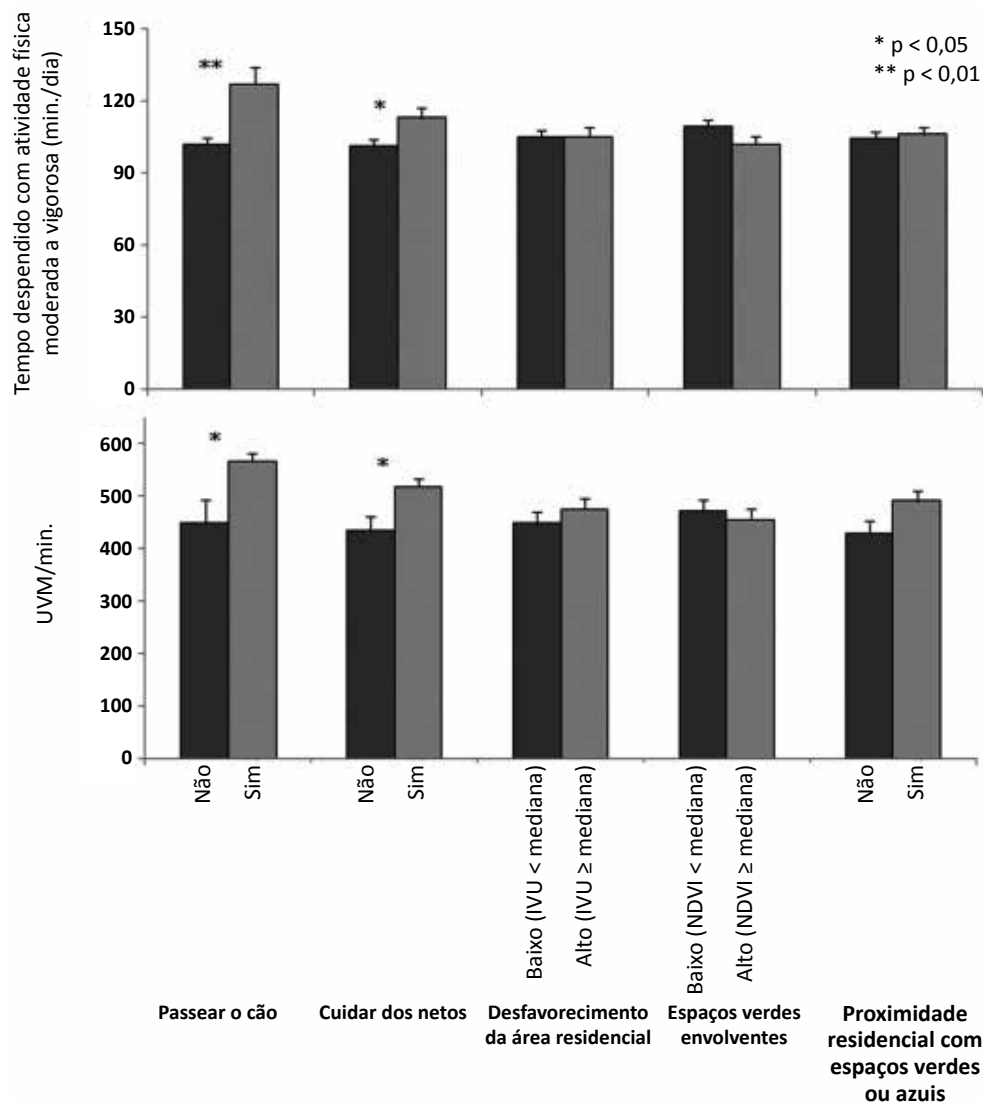


Figura 1 Distribuição de quantidade (tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa) e intensidade (UVM/min.) de atividade física de acordo com características socioambientais em doentes com DPOC. NDVI, Índice de Vegetação por Diferença Normalizada; IVU, Índice de Vulnerabilidade Urbana; UVM, unidades de vetor magnitude. As barras representam média e EP.

um aumento na intensidade da atividade física de 76 UVM/min. ($p = 0,05$), comparativamente com não passear o cão (quadro 2). A atividade de cuidar dos netos também revelou estar relacionada quer com uma maior quantidade, quer com uma maior intensidade da atividade física após o ajuste para potenciais fatores de confusão (quadro 2). Foram obtidas associação muito semelhantes para os passos e para os tempos despendidos a caminhar e a atividade física de qualquer intensidade (consultar o quadro suplementar S4 *online*). Não se verificou qualquer interação entre as atividades de passear o cão e cuidar dos netos na associação das mesmas com a quantidade ou intensidade da atividade física. Os testes de qualidade de ajustamento não revelaram qualquer anomalia.

Após estratificação por sexo, a associação entre cuidar dos netos e o tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa foi observada apenas em homens (valor de p na interação = 0,02) (consultar os quadros 3 e o quadro suplementar S5 *online*). Não se observaram quaisquer diferenças após estratificação por estágio de gravidade da DPOC (ligeira a moderada e grave a muito grave), município de residência e desfavorecimento da área residencial. As análises de sensibilidade excluindo indivíduos com valores extremos de atividade física (consultar o quadro suplementar S6 *online*) ou utilizando um modelo linear de efeitos mistos (consultar o quadro suplementar S7 *online*) revelaram estimativas bastante semelhantes. A utilização de áreas-tampão alternativas para calcular espaços verdes envolventes não proporcionou informações adicionais (consultar a figura suplementar S1 *online*).

DISCUSSÃO

Avaliámos a relação entre fatores socioambientais e o nível de atividade física de doentes com DPOC ligeira a muito grave clinicamente estáveis, e descobrimos, pela primeira vez, que as atividades de passear o cão e cuidar dos netos estão ambas associadas a uma maior quantidade e intensidade da atividade física em doentes com DPOC. No entanto, a existência de espaços verdes ou azuis em redor dos domicílios dos doentes não revelou estar associada com a prática de atividade física.

Estes resultados são consistentes com investigações anteriores que revelaram que a atividade de passear o cão está associada a uma maior atividade física, quer em adultos saudáveis mais velhos, quer em doentes com diabetes tipo 2.²⁰⁻²² Se esta associação pode ou não ser extrapolada para uma intervenção eficaz destinada a aumentar a atividade física em doentes com DPOC continua a ser matéria de debate. Uma revisão recente destacou que a atividade de passear o cão constitui um comportamento específico, diferente de outras atividades físicas ou, inclusive, de outros tipos de caminhada, pois apresenta obstáculos e facilitadores próprios e tem lugar num contexto individual, mental, físico, social e ambiental específico. Por exemplo, fatores como preocupações com a possibilidade de os cães entrarem em contacto com crianças ou outros utilizadores dos parques, locais com muita gente e cães de grande porte ou incontrolláveis, foram identificados como obstáculos à atividade de passear o cão. Por outro lado, o acesso a espaços públicos abertos próprios para cães ou a possibilidade de caminhar facilmente pela área residencial, atuam como facilitadores para esta

Quadro 2 Associação ajustada* entre características socioambientais e a quantidade e intensidade de atividade física em doentes com DPOC

	Tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa (min/dia)		UVM/min.	
	β (IC de 95%)	Valor de p	β (IC de 95%)	Valor de p
Passear o cão	19 (7 a 32)	< 0,01	88 (13 - 163)	0,02
Cuidar dos netos	8 (-0,3 a 17)	0,06	55 (4 - 105)	0,03
Idade (anos)	-0,7 (-1,3 a -0,2)	0,01	-3,6 (-7 a -0,3)	0,03
Sexo: masculino	3 (-9 a 15)	0,62	24 (-49 a 97)	0,51
Baixo ESE: IV, V	10 (1 a 20)	0,03	86 (30 a 141)	< 0,01
Tabagismo ativo	20 (-30 a -10)	< 0,01	-148 (-207 a -89)	< 0,01
Dispneia (mMRC, 0 a 4)	-11 (-16 a -5)	< 0,01	-59 (-90 a -28)	< 0,01
6MWD (m)	0,1 (0,1 - 0,2)	< 0,01	1 (0,8 a 1,5)	< 0,01
Ansiedade (classificação HADS-A, 0 a 21)	1.1 (0,01 a 2,2)	0,04	3 (-4 a 9)	0,40

*Cada coluna constitui um único modelo multivariado de regressão linear. Os coeficientes estão expressos como minutos de atividade ou UVM/min (uma de cada vez), por (i) cada unidade das covariáveis contínuas, ou (ii) uma alteração no que respeita à categoria de referência em covariáveis categóricas.

6MWD, distância percorrida durante 6 minutos; HADS-A, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão - Ansiedade; mMRC, escala do Medical Research Council modificada; ESE, estatuto socioeconómico; UVM, unidades de vetor magnitude.

atividade.²⁰ Por conseguinte, antes de serem concebidas intervenções para melhorar a atividade física por meio de cães, é necessária investigação para compreender as características específicas de doentes com DPOC que vão passear os seus cães e os fatores que influenciam o comportamento de passear o cão nesta população.²³

Os doentes com DPOC que indicaram cuidar dos netos revelaram maiores níveis de quantidade e intensidade de atividade física. De facto, estudos anteriores já tinham demonstrado que a atividade de cuidar dos netos apresentava benefícios significativos para a saúde física e mental dos avós,²⁴⁻²⁶ mas isto nunca fora testado em doentes com doenças crónicas, como é o caso dos doentes com DPOC. Curiosamente, doentes com DPOC indicaram que cuidar e brincar com os netos constitui um motivador para se submeterem a um programa de reabilitação pulmonar.²⁷ Assim, cuidar dos netos pode representar uma excelente oportunidade para promover a atividade física nesta população idosa. O nosso achado de que os benefícios para a atividade física podem estar restritos aos avós requer interpretação prudente, devido à ausência de potência estatística no grupo feminino (15% da amostra). Formulámos a hipótese de que as avós que cuidam dos netos podem executar tarefas domésticas, como cozinhar ou dar de comer aos netos, as quais não requerem atividade física intensa, ao passo que os avós podem passar mais tempo no exterior, pegando os netos ao colo ou brincando com eles. Estudos anteriores relataram diferentes efeitos da atividade de cuidar dos netos, dependendo do sexo.²⁴⁻²⁶

Não encontramos nenhuma associação entre a existência de espaços verdes envolventes e a proximidade residencial com espaços verdes ou azuis e a atividade física nos nossos doentes com DPOC. Na população adulta geral, a proximidade e número de espaços verdes à volta do domicílio foi relacionada com maiores níveis de atividade física,¹¹ mas esta associação não demonstrou ser consistente entre os estudos.²⁸ De facto, um estudo recente realizado em Barcelona revelou que a proximidade percebida com espaços verdes, mas não a proximidade objetiva, estava associada a uma maior atividade física.²⁹ Foi relatado que a relação entre o ambiente edificado e as características da atividade física não é igual para toda a população, mas está modulada por sexo, idade, ESE ou situação profissional.³⁰⁻³¹ Formulámos a hipótese de que em indivíduos com limitada capacidade de exercício, como os doentes com DPOC, a capacidade de um ambiente edificado favorável estimular a atividade física pode ser mais baixa do que em indivíduos saudáveis. Isto é sustentado por um estudo recente que revelou que a estética do ambiente edificado estava relacionada com níveis de atividade física apenas em indivíduos saudáveis, mas não em indivíduos com doença crónica.³² Por conseguinte, apesar das crescentes evidências da associação entre o ambiente edificado e a atividade física na população adulta geral, são necessárias investigações qualitativas e quantitativas para determinar em que medida o ambiente edificado afeta o comportamento em doentes com DPOC ou outras doenças crónicas antes de se ponderar a utilização de espaços verdes ou azuis para promover a atividade física nesses doentes.

No nosso estudo, o desfavorecimento da área residencial não revelou estar associado com a atividade física, o que pode ser parcialmente explicado pela pequena variabilidade na escala de vulnerabilidade urbana nos cinco municípios incluídos no estudo. No entanto, um baixo ESE foi associado a uma maior quantidade e maior intensidade de atividade física, em oposição com o observado em estudos anteriores envolvendo doentes com DPOC residentes em Barcelona, que relataram uma maior atividade física nas categorias de ESE mais elevado.³ Essa diferença pode ser atribuída ao facto de o presente estudo ter incluído doentes residentes em municípios de média dimensão com densidades populacionais e antecedentes urbanos históricos diferentes dos de Barcelona, os quais podem resultar num comportamento social diferente.³³

Os resultados deste estudo proporcionam informações novas e originais para ajudar a melhorar a atividade física de doentes com DPOC no ambiente clínico, destacando o potencial dos relacionamentos interpessoais como determinantes de comportamento. Questionar os doentes acerca das suas tarefas familiares e/ou preferências no que respeita aos momentos de lazer pode ajudar os profissionais a personalizar recomendações de atividade física. Em doentes com diabetes, por exemplo, foi reconhecida a necessidade de encorajar a atividade de passear o cão ou de identificar outras atividades que promovam um empenho regular para com a prática de atividade física.²¹

Os nossos resultados sustentam a recomendação da atividade de passear o cão, a qual pode ser utilizada em doentes que já têm um cão, mas que, caso contrário, requer um conhecimento profundo das preferências e receios do doente.

Cuidar dos netos e, em geral, encorajar os avós a terem um papel ativo nas responsabilidades familiares, pode constituir uma forma eficaz de aumentar a atividade física dessas pessoas. Os presentes achados também indicam que as recomendações clínicas relativas à DPOC devem incluir fatores sociais e ambientais como parte da avaliação médica básica.² Por último, embora os nossos achados indiquem que a existência de espaços verdes envolventes ou a proximidade com espaços verdes ou azuis não estão associadas à atividade física dos doentes, estes espaços podem ser utilizados como parte de uma estratégia complementar destinada a promover a atividade física em doentes com DPOC.

As mais-valias deste estudo são o carácter inovador da abordagem, incluindo variáveis socioambientais individuais e comunitárias, a utilização de uma medida objetiva de atividade física que evita a classificação incorreta ao nível individual e a vasta distribuição de doentes pelos vários estádios de gravidade da DPOC. Além disso, a inclusão de doentes de centros de cuidados primários e terciários acrescenta validade externa ao nosso estudo, conforme demonstrado pelo facto de os nossos doentes exibirem uma menor gravidade da doença do que a observada em ensaios aleatorizados anteriores e semelhante à observada em coortes com DPOC de outros centros de cuidados primários.³⁴ A inclusão de doentes de vários municípios, com diferentes condições socio-

Quadro 3 Associação ajustada* entre características socioambientais e a quantidade e intensidade de atividade física em doentes com DPOC de acordo com o sexo, gravidade da DPOC, município de residência e desfavorecimento da área residencial

Tempo despendido com atividade física moderada a vigorosa (min/dia)									
Por sexo		Por gravidade da DPOC			Por município		Por desfavorecimento da área residencial		
	Homens	FEV ₁ ≥ 50% n = 225 (62%) β (IC de 95%)	FEV ₁ < 50% n = 156 (38%) β (IC de 95%)	Barcelona n = 189 (46%) β (IC de 95%)	Badalona n = 29 (7%) β (IC de 95%)	Mataró n = 73 (18%) β (IC de 95%)	Viladecans/Gavà n = 120 (29%) β (IC de 95%)	Alto (IVU ≥ 0,6) n = 226 β (IC de 95%)	
Passar o cão	18 (-9 a 45)	24 (9 a 39)	15 (1 a 30)	31 (6 a 56)	28 (8 a 48)	-1 (-32 a 31)	25 (4 a 46)	29 (10 a 47)	
Cuidar dos netos	-16 (-38 a 6) [†]	12 (3 a 22) [†]	-12 (1 a 23)	1 (-14 a 15)	1 (-12 a 15)	9 (-13 a 30)	10 (-6 a 26)	7 (-5 a 20)	
UVM/min.									
Por sexo		Por gravidade da DPOC			Por município		Por desfavorecimento da área residencial		
	Homens	FEV ₁ ≥ 50% n = 225 (62%) β (IC de 95%)	FEV ₁ < 50% n = 156 (38%) β (IC de 95%)	Barcelona n = 189 (46%) β (IC de 95%)	Badalona n = 29 (7%) β (IC de 95%)	Mataró n = 73 (18%) β (IC de 95%)	Viladecans/Gavà n = 120 (29%) β (IC de 95%)	Alto (IVU ≥ 0,6) n = 226 β (IC de 95%)	
Passar o cão	75 (68 a 273)	110 (22 a 196)	99 (12 a 187)	43 (-109 a 197)	94 (-8 a 196)	4 (-212 a 221)	150 (14 a 286)	123 (5 a 241)	
Cuidar dos netos	11 (122 a 143)	64 (8 a 120)	78 (14 a 142)	5 (-84 a 94)	13 (-58 a 84)	139 (-13 a 291)	34 (-69 a 135)	50 (-26 a 126)	
*Modelos ajustados para idade, sexo, estatuto socioeconómico, dispneia, GWMD e HADS-ansiedade.									
[†] Valor de p na interação entre cuidar dos netos e sexo e atividade física moderada a vigorosa = 0,02.									
‡GWMD, distância percorrida durante 6 minutos; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; IVU, Índice de Vulnerabilidade Urbana; NC, não calculável; UVM, unidades de vetor magnitude.									

6MWD, distância percorrida durante 6 minutos; HADS, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; IVU, Índice de Vulnerabilidade Urbana; NC, não calculável; UVM, unidades de vetor magnitude.

Uma limitação reside no desenho transversal do estudo, pelo que a direcionalidade das associações não pode ser estabelecida. No entanto, consideramos altamente improvável que os doentes com DPOC na idade em causa alterem a sua situação familiar ou mudem de local de residência em resultado dos seus níveis de atividade física. A ausência de outras medidas do ambiente físico, como a qualidade dos espaços verdes, a facilidade de caminhar pelas ruas, a existência de instalações desportivas, a conectividade, o tráfego rodoviário e os níveis de poluição sonora e atmosférica, pode ter limitado a nossa capacidade para compreender os determinantes da área residencial na atividade física de doentes com DPOC. Na verdade, estes resultados necessitam de ser abordados em futuras investigações. Por último, conforme mencionado anteriormente, os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para cidades com condições culturais ou climáticas muito diferentes, pelo que são necessários mais estudos que visem diferentes populações com DPOC.

Em conclusão, as atividades de passear o cão e cuidar dos netos estão associadas a uma maior quantidade e intensidade da atividade física em doentes com DPOC. As características sociais dos doentes com DPOC devem ser tidas em consideração para promover a atividade física, quer a nível clínico, quer a nível de futuras investigações.

¹Barcelona Institute of Global Health (ISGlobal), Barcelona, Spain
²Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
⁴Physical Activity and Sports Sciences, Faculty of Psychology and Education, University of Deusto, Donostia-San Sebastián, Spain
⁵Respiratory Clinic Institute, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain
⁶Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)-Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
⁷Sant Roc Primary Care Center, Badalona, Spain
⁸Swiss Tropical and Public Health Institute, University of Basel, Basel, Switzerland
⁹University of Basel, Basel, Switzerland
¹⁰Pneumology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, CIBER Respiratory Diseases (CIBERES), Badalona, Spain
¹¹Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain
¹²Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain
¹³Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona, Spain
¹⁴FCS Blanquerna, Research Group on Health, Physical Activity and Sport (SAFE), Ramon Llull University, Barcelona, Spain

Col·laboracions Este estudio foi realizado en nome do Urban Training Study Grupo: Instituto de Saúde Global de Barcelona (ISGlobal) Barcelona: Ane Arribas-Etxarri, Maria Benet, Anna Delgado, Judith Garcia-Aymerich, Elena Gimeno-Santos, Jaume Tortosa-Pallicer; FCS Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona: Jordi Vilàro; Servei de Pneumologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona: Anael Barberán-García; Universitat de Barcelona: Robert Rodríguez-Roisin; Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona: Eva Balcells, Diego A Rodríguez; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Alicia Maria; Hospital de Maternitat, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró: Pilar Ortiga; Hospital de Viladecans, Viladecans: Nuria Celorrio; Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol): Mònica Monteagudo, Nuria Montellà, Laura Muñoz, Pere Toran; Centre d'Atenció Primària Viladecans 2, Institut Català de la Salut, Viladecans: Pere Simonet; Centre d'Atenció Primària Passeig de Sant Joan, Institut Català de la Salut, Barcelona: Carme Jané, Carlos Martín-Cantera; Centre d'Atenció Primària Sant Roc, Institut Català de la Salut, Badalona: Eulàlia Borrell; Universitat Internacional de Catalunya (UIC). Barcelona: Pere Vall-Casas.

Contribuições AAE e JGA escreveram o resumo inicial. AAE, MB e JGA tinham acesso completo aos dados e realização de análises estatísticas. AAE, ABG, EB, AM e MM contribuíram para a coleta e coordenação de dados. Todos os autores (i) forneceram contribuições substanciais para a concepção e desenho do trabalho, ou a aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho, (ii) reviu o manuscrito para informações importantes sobre o conteúdo intelectual, (iii) aprovou a versão final, e (iv) concordou em ser responsável por todos os aspectos do trabalho.

Financiamento: O estudo foi financiado por fundos nacionais e europeus através de várias entidades. Instituto do Saúde Carlos III (ISCIII) Espanha (PII-01283/10, PII-0419), Sociedad Española de Neurología y Cirugía Tóxica (SEPAR) (147/2011 e 201/2011), Societat Catalana de Neurologia (Ajuts al col·labor projecte en fisioteràpia respiratòria 2013), integrado no Plano Estatal I + D + I 2013-2016 e co-financiado por ISCIII-Subdirecció General d'Avaluació i Fomento da Investigação e Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER). Anael Barberán-García tinha financiamento da Agaur 2014-SGR-661, governo catalão. Payam Davdand é financiado por uma bolsa Ramón y Cajal (RYC-2012-10995) concedida pelo Ministério espanhol de Economia e Competitividade.

Conflitos de interesses RRR informa o recebimento de subsídios / apoio à pesquisa da Almirall (não relacionado a este estudo), lida com Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Menarini, Novartis, Takeda e TEVA, e consultou a AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Perr, Takeda e TEVA. AAE, EGS, AGB, MB, LB, MF, PD, AM, MM, PVC, JV e JGA não têm nada a revelar. Não há patentes, produtos em desenvolvimento ou produtos comercializados para declarar.

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética Comitê de Ética em Pesquisa Clínica Hospital Germans Trias i Pujol; Comitê de Pesquisa Hospital Clínic; IDIAP Comitê de Ética em Pesquisa Clínica Jordi Gol; Ética do Comitê Médico Investigador Hospital de Mataró; Comitê Ético em Pesquisa Clínica MAR Health Park; Comitê Ético de Pesquisa Clínica no Hospital Universitari de Bellvitge.

Proveniência e revisão por pares. Não comissionado; revisão externa por pares.
© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo
2017. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente
concedido.

1. Vorrink SNW, Kort HSM, Troosters T, et al. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res* 2011;12:33.
2. 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.

3. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014;69:731–9.
4. Watz H, Krippner F, Kirsten A, et al. Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease—a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Pulm Med* 2014;14:158.
5. Spruit MA, Pitta F, McAuley E, et al. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:924–33.
6. Leidy NK, Kimel M, Ajagbe L, et al. Designing trials of behavioral interventions to increase physical activity in patients with COPD: insights from the chronic disease literature. *Respir Med* 2014;108:472–81.
7. Altenburg WA, ten Hacken NH, Bossenbroek L, et al. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2015;109:112–21.
8. García-Aymerich J. Research needs on physical activity and COPD: bridging the gap between knowledge and behaviour. *BRN Rev* 2015;1:92–104.
9. Bauman AE, Reis RS, Sallis JF, et al. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet* 2012;380:258–71.
10. McNeill LH, Kreuter MW, Subramanian SV. Social environment and physical activity: a review of concepts and evidence. *Soc Sci Med* 2006;63:1011–22.
11. Sallis JF, Cerin E, Conway TL, et al. Physical activity in relation to urban environments in 14 cities worldwide: a cross-sectional study. *Lancet* 2016;387:2207–17.
12. Arbillaga-Etxarri A, Torrent-Pallicer J, Gimeno-Santos E, et al. Validation of walking trails for the Urban Training[®] of chronic obstructive pulmonary disease patients. *PLoS ONE* 2016;11:e0146705.
13. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
14. Atlas de la Vulnerabilidad Urbana. Ministerio de Fomento. Gobierno de España. http://www.fomento.gob.es/MFOM/LANG_CASTELLANO/DIRECCIONES_GENERALES/ARQ_VIVIENDA/SUELO_Y_POLITICAS/OBSERVATORIO/Atlas_Vulnerabilidad_Urbana/ (accessed 13 May 2013).
15. Weier J, Herring D. 2011. Measuring Vegetation (NDVI & EVI). <http://earthobservatory.nasa.gov/Features/MeasuringVegetation/> (accessed 13 May 2013).
16. Annerstedt M, Ostergren PO, Björk J, et al. Green qualities in the neighbourhood and mental health—results from a longitudinal cohort study in Southern Sweden. *BMC Public Health* 2012;12:337.
17. European Commission, Expert Group on the Urban Environment. Towards a Local Sustainability Profile—European Common Indicators. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
18. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:1205–15.
19. Demeyer H, Burtin C, Van Remortel H, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 2014;146:318–27.
20. Westgarth C, Christley RM, Christian HE. How might we increase physical activity through dog walking?: a comprehensive review of dog walking correlates. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11:83.
21. Peel E, Douglas M, Parry O, et al. Type 2 diabetes and dog walking: patients' longitudinal perspectives about implementing and sustaining physical activity. *Br J Gen Pract* 2010;60:570–7.
22. Curl AL, Bibbo J, Johnson RA. Dog walking, the human-animal bond and older adults' physical health. *Gerontologist*. Published Online First: 21 Mar 2016. doi: <https://doi.org/10.1093/geront/gnw051>
23. Christian HE, Westgarth C, Bauman A, et al. Dog ownership and physical activity: a review of the evidence. *J Phys Act Health* 2013;10:750–9.
24. Di Gessa G, Glaser K, Tinker A. The impact of caring for grandchildren on the health of grandparents in Europe: a lifecourse approach. *Soc Sci Med* 2016;152:166–75.
25. Tsai F-J, Motamed S, Rougemont A. The protective effect of taking care of grandchildren on elders' mental health? Associations between changing patterns of intergenerational exchanges and the reduction of elders' loneliness and depression between 1993 and 2007 in Taiwan. *BMC Public Health* 2013;13:567.
26. Grundy EM, Albala C, Allen E, et al. Grandparenting and psychosocial health among older Chileans: a longitudinal analysis. *Aging Ment Health* 2012;16:1047–57.
27. Harris D, Hayter M, Allender S. Improving the uptake of pulmonary rehabilitation in patients with COPD: qualitative study of experiences and attitudes. *Br J Gen Pract* 2008;58:703–10.
28. Van Holle V, Deforche B, Van Cauwenberg J, et al. Relationship between the physical environment and different domains of physical activity in European adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:807.
29. Dadvand P, Bartoll X, Basagaña X, et al. Green spaces and general health: roles of mental health status, social support, and physical activity. *Environ Int* 2016;91:161–7.
30. Kaczynski AT, Besenyl GM, Stanis SAW, et al. Are park proximity and park features related to park use and park-based physical activity among adults? Variations by multiple socio-demographic characteristics. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11:146.
31. Van Cauwenberg J, Cerin E, Timperio A, et al. Park proximity, quality and recreational physical activity among mid-older aged adults: moderating effects of individual factors and area of residence. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015;12:1–8.
32. Barnett A, Cerin E, Zhang CJ, et al. Associations between the neighbourhood environment characteristics and physical activity in older adults with specific types of chronic conditions: the ALECS cross-sectional study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016;13:53.
33. Pla territorial metropolitana de Barcelona. Departament de Territori i Sostenibilitat. http://territori.gencat.cat/ca/01_departament/05_plans/01_planificacio_territorial/plans_territorials_nou/territorials_parcials/ptp_metropolitana_de_barcelona/index.html (accessed 13 May 2013).
34. Kruis AL, Ståhlberg B, Jones RC, et al. Primary care COPD patients compared with large pharmaceutically-sponsored COPD studies: an UNLOCK validation study. *PLoS ONE* 2014;9:e90145.

Pulmiben[®] Lisina

Carbocisteína,
lisinato mono-hidratado

NOVA FORMULAÇÃO COM EFEITO PÓS-MUCOATIVO SUSTENTADO⁽¹⁾



1
SAQUETA
DIA*

NA
SEM
SÓDIO

SEM
LACTOSE

SEM
AÇÚCAR

SABORA
LARANJA

40 saquetas

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

⁽¹⁾ P.C. Braga et al. Long-Lasting Effects on Rheology and Clearance of Bronchial Mucus after Short-Term Administration of High Doses of Carbocysteine-Lysine to Patients with Chronic Bronchitis. *Respiration* 1990;35:33-58.

*Posologia de adultos e adolescentes



GRUPO ITALFARMACO

Rua Consiglieri Pedroso, nº 123 • Queluz de Baixo
2730-056 Barcarena
Tel.: 21 434 25 30 • Fax: 21 434 25 37
www.italfarmaco.pt

AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS

Associação entre exposição atmosférica a partículas ambientais de dimensões finas e doença pulmonar obstrutiva crônica: resultados de um estudo transversal realizado na China

Sha Liu,¹ Yumin Zhou,¹ Suixin Liu,² Xinyu Chen,³ Weifeng Zou,⁴ Dongxing Zhao,¹ Xiaochen Li,¹ Jinding Pu,¹ Lingmei Huang,¹ Jinlong Chen,¹ Bing Li,⁵ Shiliang Liu,^{6,7} Pixin Ran¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208910>).

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

Correspondência para

Dr Pixin Ran, The State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China; pxran@vip.163.com

Recebido a 18 de maio de 2016

Revisto a 14 de outubro de 2016

Aceite a 17 de outubro de 2017

Publicado primeiro online a 9 de dezembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209687>

RESUMO

Objetivo A associação entre a exposição a partículas ambientais com um diâmetro aerodinâmico mediano inferior a 10/2,5 µm (partículas do ar, PM_{10/2,5}) e a DPOC continua por esclarecer. O nosso estudo teve por objetivo examinar a associação entre concentrações de PM_{10/2,5} ambiente e a função pulmonar em adultos.

Métodos Foi realizado um estudo transversal no sul da China. Sete agrupamentos foram selecionados aleatoriamente de quatro cidades na província de Guangdong. Foram incluídos aleatoriamente residentes de idade ≥ 20 anos nos agrupamentos participantes; todos os participantes elegíveis foram examinados através de um questionário normalizado e espirometria. A DPOC foi definida como correspondendo a um rácio FEV₁/FVC pós-broncodilatador inferior a 70%. A amostragem de matéria particulada (PM) na atmosfera foi realizada nos vários agrupamentos juntamente com a nossa investigação.

Resultados Dos indivíduos inicialmente incluídos, 84,4% (n = 5993) foram selecionados para análise. A prevalência de DPOC e concentração de PM na atmosfera variaram significativamente entre os sete agrupamentos. A prevalência de DPOC revelou estar significativamente associada a elevados níveis de concentração de PM: *odds ratio* (OR) ajustado de 2,416 (IC de 95%, 1,417 a 4,118) para concentrações > 35 e ≤ 75 µg/m³ e 2,530 (1,280 a 5,001) para concentrações > 75 µg/m³ comparativamente com um nível ≤ 35 µg/m³ para PM_{2,5}; OR ajustado de 2,442 (IC de 95%, 1,449 a 4,117) para concentrações > 50 e ≤ 150 µg/m³ comparativamente com um nível ≤ 50 µg/m³ para PM₁₀. Um aumento de 10 µg/m³ nas concentrações de PM_{2,5} foi associado a uma diminuição de 26 ml (IC de 95%, -43 a -9) no FEV₁, uma diminuição de 28 ml (-49 a -8) no FVC e a uma diminuição de 0,09% (-0,170 a -0,010) no rácio FEV₁/FVC. As associações de DPOC com a PM₁₀ foram consistentes com as observadas para a PM_{2,5}, mas ligeiramente mais fracas.

Conclusões A exposição a concentrações de PM mais elevadas revelou estar fortemente associada a uma maior prevalência de DPOC e ao declínio da função respiratória.

Número de registo do ensaio

ChiCTR-00-14004264; resultados pós-ensaio.

INTRODUÇÃO

A poluição do ar tem um impacto significativo sobre a saúde pública que não pode ser negligenciado. A poluição do ar exterior pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento precoce de afeções respiratórias.^{1,2}

Descobriu-se que o aumento de curta duração (até alguns dias) da exposição à poluição do ar

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Descobrir a associação entre a exposição a partículas ambientais com um diâmetro aerodinâmico mediano inferior a 10 ou 2,5 µm (PM_{10/2,5}) e a DPOC e função pulmonar em adultos.

Que conclusão foi alcançada?

► Através de sondagem baseada na população, transversal e multicêntrica de DPOC e amostragem de ar ambiente ao longo de 1 ano, descobrimos que as concentrações mais elevadas de PM estavam fortemente associadas ao desenvolvimento de DPOC e ao declínio da função respiratória.

Porque vale a pena ler este artigo?

► A poluição do ar apresenta um grande desafio para a saúde humana e a associação entre exposição a partículas ambientais e a DPOC não é clara. Utilizamos uma estratégia de amostragem por agrupamentos multifaseada para estimar a prevalência de DPOC, sendo a amostragem das concentrações de PM realizada de acordo com as linhas de orientação do Instituto do Ambiente na Terra, Academia Chinesa de Ciências. Consideramos quase todos os fatores de confusão para avaliar a associação entre concentração de PM e DPOC e função pulmonar.

exterior aumenta o risco de evoluções clínicas pulmonares adversas, incluindo exacerbação aguda da DPOC e mortalidade por causas respiratórias no geral.^{3,4} Estudos recentes associaram a exposição de curta duração a partículas ambientais (PM) exteriores (partículas com um diâmetro aerodinâmico mediano inferior a 10 ou 2,5 µm (PM_{10/2,5})), com diminuição da função pulmonar e aumento dos internamentos hospitalares.⁵⁻⁸ Um estudo avaliou a relação entre concentrações anuais médias de PM_{2,5} fina no ambiente e evoluções clínicas respiratórias adversas (p. ex., asma) em adultos, utilizando poluição do ar modelada e dados de resultados de saúde.⁹ No Estudo Europeu de Coortes para os Efeitos da Poluição do Ar (ESCAPE, do inglês *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*), verificou-se que

Para citar: Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Thorax 2017;72:788–795

um aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na PM_{10} estava associado a um menor nível de FEV_1 e FVC.

As associações revelaram-se particularmente fortes em indivíduos com obesidade.¹⁰ A exposição de longa duração a tráfego e $\text{PM}_{2.5}$ em níveis relativamente baixos foi associada a menores FEV_1 e FVC e a uma taxa acelerada de declínio da função pulmonar.¹¹ Contudo, continua por esclarecer se a exposição crônica a PM ambiente, especialmente a $\text{PM}_{2.5}$ fina presente em níveis elevados no caso da China, está associada a morbidade por DPOC e a alterações da função pulmonar em adultos, tendo em conta que a composição complexa e concentrações no ambiente de PM variam enormemente de país para país e de região para região.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

A população do estudo consistiu de participantes registados no Programa Nacional de Apoio Científico-Tecnológico do 12º Plano Quinquenal, o qual consistiu numa sondagem baseada na população, transversal e multicêntrica da DPOC realizada na China (2012 - 2015). Oito agrupamentos de distritos/vilas foram selecionados aleatoriamente a partir de quatro cidades (isto é, Guangzhou, Shaoguan, Heyuan e Zhanjiang) com diferentes níveis de poluição bem representativos da província de Guangdong. Em cada uma destas cidades, utilizámos uma estratégia de amostragem de agrupamentos multifaseada. Devido às grandes diferenças socioeconómicas entre regiões rurais e urbanas, escolhemos comarcas de Shaoguan e Heyuan como regiões rurais e distritos de Guangzhou e Zhanjiang como regiões urbanas. Em cada cidade, foram selecionados aleatoriamente dois distritos ou uma comarca rural, o que constituiu a primeira fase do recenseamento. Como segunda etapa do processo de amostragem, seleccionámos aleatoriamente uma rua urbana ou duas vilas rurais em cada um dos distritos urbanos e comarcas rurais (como unidades de agrupamento para amostragem de ar). Dois agrupamentos de Shaoguan foram combinados pois situavam-se próximo um do outro, pelo que continuaram a existir sete agrupamentos de amostragem no estudo. Por último, utilizámos um algoritmo de amostragem de agrupamentos aleatorizada para seleccionar comunidades urbanas ou aldeias. O número de comunidades ou aldeias seleccionadas dependia do tamanho da população nos agrupamentos participantes para atingir o tamanho total da amostra exigido para o desenho deste estudo. Nos agrupamentos de amostragem seleccionados, recrutámos aleatoriamente residentes de idade igual ou superior a 20 anos segundo o recenseamento mais recente das esquadras de Polícia locais, nas zonas onde eram mantidos dados de registo eletrónico. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comité de revisão institucional de cada centro participante. Todos os novos membros locais elegíveis nos agrupamentos seleccionados foram convidados a participar no estudo, tendo de responder a um questionário e sendo submetidos a exames de espirometria. No caso dos participantes elegíveis que não compareceram à entrevista para a qual tinham sido convidados e/ou não realizaram os exames de espirometria, foi posteriormente realizada uma consulta domiciliária. A DPOC foi diagnosticada como correspondendo a um rácio FEV_1/FVC pós-broncodilatador inferior a 70%. Foram também examinadas radiografias torácicas, dados de ECG e medidas de pressão arterial para detetar contraindicações e outras doenças passíveis de afetar a função pulmonar.

Espirometria

Todos os participantes elegíveis foram submetidos a testes de espirometria, incluindo medições pré- e pós-broncodilatador, para diagnosticar a DPOC, definida como correspondendo a um rácio FEV_1/FVC inferior a 70% pós-broncodilatador (aerossol de sulfato de salbutamol, 400 μg , 20 minutos depois). Os dados de espirometria foram obtidos utilizando um espirómetro portátil (Carefusion MasterScreen Pneumo, Alemanha) interligado com um software de aquisição de dados da função pulmonar e con-

trol de qualidade (Sentrysuite V.2.3) e calibrado diariamente. As manobras espirométricas foram realizadas de acordo com as normas da Sociedade Europeia Respiratória (ERS)/Sociedade Torácica Americana (ATS) (ERS/ATS 2005).¹² Conforme relatado por Enright e colegas, baseado na aceitabilidade das manobras e a repetibilidade do FEV_1 , foi utilizado um sistema de graduação da qualidade (categorias A a F) para avaliar os resultados de espirometria.¹³ Foram considerados aceitáveis para análise os resultados de espirometria das categorias A, B ou C. Todos os testes de espirometria foram realizados no espaço de 1 mês, no verão, de 2012 a 2014.

Questionário e fatores de risco de DPOC

Foi realizado um questionário, por meio de entrevista, empregando um questionário normalizado revisto a partir do estudo internacional BOLD (*Burden of Obstructive Lung Diseases*), incluindo possíveis fatores de risco para DPOC, como antecedentes familiares de doenças respiratórias, tabagismo, exposição ocupacional, exposição a combustíveis de biomassa e antecedentes clínicos relacionados. A existência de antecedentes familiares de doenças respiratórias foi identificada pela presença em parentes consanguíneos de doença pulmonar como bronquite crônica, asma, enfisema, DPOC, cancro do pulmão, bronquiectasias e outras doenças hereditárias passíveis de afetar os pulmões. Um indivíduo era identificado como fumador se tivesse fumado mais de cinco maços de cigarros $\times$ ano na sua vida. A exposição a altas concentrações de todos os tipos de poeiras por mais de 1 ano sem qualquer medida de proteção foi definida como exposição ocupacional. A exposição a biomassa foi identificada como correspondendo à utilização de combustíveis de biomassa para produção de calor ou aquecimento por mais de 5 horas $\times$ ano. O internamento hospitalar autorrelatado devido a pneumonia por mais de uma vez foi considerado como constituindo antecedentes clínicos relacionados de pneumonia. A exposição ao fumo ambiental do tabaco (FAT) foi definida como correspondendo a uma exposição por um período mínimo de 15 minutos por dia por mais de um dia todas as semanas e durante, pelo menos, 2 anos em casa ou no local de trabalho.¹⁴ Um índice de exposição cumulativa, agregando os ambientes doméstico e laboral, foi identificado da seguinte forma: a exposição cumulativa em casa (cigarros/dia $\times$ anos) foi classificada em quatro categorias (sem exposição, 1 a 4 maços-anos, 4 a 8 maços-anos, ≥ 8 maços-anos) com pontuações variando de 0 a 3, respetivamente; a exposição cumulativa no local de trabalho ((cigarros/dia $\times$ anos $\times$ fumadores $\times$ horas/dia)/100) também foi classificada em quatro categorias (pontuação 0 (isto é, sem exposição); pontuação 1 (1 a 5); pontuação 2 (5 a 15); pontuação 3 (≥ 15)); as pontuações totais (variando de 0 a 6) da exposição cumulativa em casa e no local de trabalho foram classificadas em quatro níveis (sem exposição (isto é, pontuação 0), baixa exposição (pontuação 1 - 2), exposição moderada (pontuação 3 - 4), elevada exposição (pontuação 5 - 6)).¹⁵ Os participantes cujas mães tinham antecedentes de tabagismo regular e/ou tabagismo passivo também foram registados. Outras doenças pulmonares crônicas foram especificamente definidas como asma, bronquite crônica, tuberculose, bronquiectasia, doença pulmonar intersticial (DPI), rinite alérgica e sinusite alérgica. Os sintomas de DPOC incluíam um dos seguintes sintomas, que duraram mais de 3 meses e, pelo menos, 2 anos: dispneia, tosse, produção de expectoração, pieira e aperto no peito.

Um total de 7098 indivíduos foram convidados a participar no nosso estudo, dos quais 1105 (15,57%) foram excluídos por faltar ou falhar a espirometria (incluindo espirometria inaceitável) ($n = 633$), várias contraindicações inaceitáveis ($n = 173$) ou questionários incompletos ($n = 299$), conduzindo à inclusão de um total de 5993 (84,4%) indivíduos de estudo nas nossas análises finais.

Avaliação das partículas ambientais de dimensões finas

Estimámos o nível médio de exposição a poluição atmosférica utilizando amostras de PM atmosférica recolhidas ao longo de 1

ano nos agrupamentos participantes. As concentrações de $PM_{2.5}$ e PM_{10} foram medidas utilizando um sistema portátil de amostragem do ar ambiente (Minivol Tactical Air Sampler, TAS, Air metrics Co., Springfield, Illinois, EUA) no centro de cada agrupamento, o qual foi posicionado aproximadamente a 1000 metros de distância da rua mais afastada nas áreas urbanas participantes, e a cerca de 3000 metros no caso das vilas rurais, para estimar a exposição de fundo nestas regiões. Foi desenvolvido um protocolo normalizado utilizando equipamento idêntico em cada centro (Instituto do Ambiente na Terra, Academia Chinesa de Ciências). O equipamento continha um suporte de filtro de 47 mm (Air metrics Co.) para filtros de microfibras de quartzo Whatman (QM/A, Whatman Inc, Reino Unido), uma entrada para PM_{10} Graseby-Andersen e uma bomba PQ100 (Air metrics Co.), com um diâmetro aerodinâmico de corte de 2,5 ou 10 μm a um caudal mini-volume de 5 l/minuto. O óleo e filtros foram substituídos ao fim de um período máximo de funcionamento de 48 horas. Foram atribuídos dois sistemas de amostragem a cada agrupamento, para evitar efeitos da medição devido a avaria nos instrumentos. Todos os participantes num agrupamento foram, por conseguinte, atribuídos à mesma medição de concentrações de PM.

Procedimento de pesagem

Todos os procedimentos pré-pesagem e pós-pesagem dos filtros de microfibras de quartzo Whatman foram realizados num laboratório central do Instituto do Ambiente na Terra, Academia Chinesa de Ciências, Xi'an, por um técnico sénior. Para análise gravimétrica, foi utilizada uma microbalança com uma sensibilidade de 1 mg (Sartorius, ME 5-F, Alemanha) e transferência automática de dados para um computador pessoal. Antes da pesagem, todos os filtros foram equilibrados na câmara de temperatura e humidade durante 24 horas a 20 - 23 °C e uma humidade relativa de 35 - 45% para determinar as concentrações de massa. Foram utilizadas pinças para manusear os filtros pelo aro de borracha de 4 mm, e os filtros foram numerados com uma caneta neste aro. Cada filtro vazio foi em seguida pré-sinterizado de ambos os lados durante, pelo menos, 3 horas na mufla (modelo 4-10, Fábrica de Instrumentos de Teste de Xangai) a uma temperatura de 780 °C antes da pesagem (para remover outros poluentes orgânicos). Os filtros pré-pesados foram colocados num estojo de filtros numa caixa de plástico (fornecida pela Whatman Inc, Reino Unido) antes de serem enviados para os trabalhadores no terreno. Os filtros expostos foram armazenados num frigorífico a 4 °C e foram devolvidos, num único lote, ao laboratório de pesagem no final do período de medição. O procedimento de pesagem para os filtros carregados foi idêntico ao utilizado para os filtros não carregados. Os filtros pesados foram armazenados num frigorífico a uma temperatura inferior a -4 °C. A variabilidade do peso foi inferior a 15 mg no caso dos filtros não carregados e a 20 mg no caso dos filtros carregados; para cada filtro foram guardados três resultados de pesagem efetivos. Após exposição, os filtros foram armazenados por um período máximo de 10 dias à temperatura ambiente antes da pesagem. Caso contrário, foram transferidos para uma temperatura de 4 °C por um período máximo de 30 dias.

Procedimento de controlo de qualidade da amostragem de PM

Cada trabalhador no terreno tem de receber formação profissional durante 1 semana sobre o funcionamento do equipamento e a amostragem de PM atmosférica. Pelo menos um trabalhador por centro recebeu formação, ministrada pelo centro coordenador. Foram desenvolvidos manuais e vídeos para instruir os trabalhadores no terreno que não tinham experiência sobre como proceder à recolha de amostras de $PM_{2.5}$ e PM_{10} . Foram registados eventuais desvios relativamente ao protocolo durante o processo de amostragem.

Calendário de medição

A amostragem do ar por um período de vinte e quatro horas foi agendada por forma a ter lugar de 3 em 3 dias durante, pelo menos, 10 dias num mês de amostragem representativo, exceto em dias de chuva. De acordo com a Administração Provincial de Proteção Ambiental, janeiro, abril, julho e outubro representavam as quatro estações típicas durante um ano na província de Guangdong. A amostragem começava ao início da manhã e terminava ao final da manhã, com desvios de menos de 30 minutos. Os filtros vazios de campo eram recolhidos em cada centro. A diferença de peso dos filtros de amostragem antes e após a amostragem foi calculada subtraindo o filtro vazio de campo para obter o peso líquido de cada amostra. Todos os meses foram recolhidas por um sistema de amostragem, pelo menos, 10 amostras de filtros elegíveis (no caso de estar em falta uma medição, foram realizadas medições suplementares nos dias imediatamente a seguir), as quais representavam as medições de 10 dias. A partir destas 10 amostras, foram calculadas uma concentração média mensal e uma concentração média sazonal. Assim, a «concentração média anual» foi definida como correspondendo à média das quatro estações.

O nosso processo de amostragem para todos os centros começou em abril de 2014 e terminou em janeiro de 2015. O quadro 1 apresenta os padrões de qualidade do ar ambiente no que respeita à PM_{10} e à $PM_{2.5}$; os limites de concentração média para um período de 24 horas. Uma medição superior ao segundo nível indica o estado de poluição.

Análises estatísticas

Primeiro realizámos análises de regressão logística para examinar as associações entre variáveis de exposição (isto é, $PM_{2.5}$ e PM_{10}) e a prevalência de DPOC, sintomas relacionados com DPOC e outras doenças pulmonares crónicas. Em seguida, procedemos a mais análises para associar as concentrações de PM com evoluções clínicas da função pulmonar utilizando modelos de regressão linear múltipla. Todas as análises de regressão logística foram ajustadas para idade, sexo, nível de escolaridade, antecedentes de tabagismo, antecedentes familiares, exposição a biocombustíveis e ocupacional, antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia, tabagismo da mãe durante a gravidez, exposição materna a tabagismo passivo durante a gravidez, qualidade da ventilação na cozinha, exposição a tabagismo passivo, distribuição urbana/rural e agrupamentos. Utilizou-se a $PM_{2.5}/PM_{10}$ como variável categorizada para ajustar modelos de regressão logística. Antes de realizar modelos de regressão linear múltipla, foram utilizados modelos de regressão linear simples para triagem de variáveis efetivas para a função pulmonar. Assim, covariáveis como tabagismo da mãe durante a gravidez, exposição materna a tabagismo passivo durante a gravidez, qualidade da ventilação na cozinha e exposição a tabagismo passivo, foram todas excluídas dos modelos com resultados de espirometria como variáveis dependentes. Os parâmetros idade, consumo de maços de tabaco, índice de biocombustíveis e concentração de PM foram utilizados como variável contínua. Os modelos com resultados de espirometria também foram ajustados para altura e peso. As informações sobre todas as covariáveis nas análises finais estavam praticamente completas, dado terem sido efetuadas chamadas telefónicas para recolher os dados em falta. Com base nas variáveis relativas a outros indivíduos, utilizou-se um valor de variável de cerca de 0,2% para os valores em falta. Todas as análises foram efetuadas utilizando o sistema IBM SPSS V.19.0.

Quadro 1 Normas de qualidade do ar ambiental

PM	Tempo médio (horas)	Limite de concentração		Unidade
		Primeiro nível	Segundo nível	
PM_{10}	24	50	150	$\mu g/m^3$
$PM_{2.5}$	24	35	75	

Os padrões são do padrão nacional da China 2012 (GB 3095-2012)

Quadro 2 Características de todos os participantes no estudo

	N ou média (DP)	DPOC (N)	Prevalência (%)
Grupo etário, ano			
≤ 40	1318	9	0,68
41 - 60	3254	188	5,78
> 60	1421	324	22,80
Sexo			
Masculino	2959	397	13,42
Feminino	3034	124	4,09
Nível de escolaridade			
Inferior ao ensino primário	423	48	11,34
Ensino primário	1557	181	11,62
Ensino fundamental	2022	193	9,55
Ensino médio	1405	78	5,55
Ensino secundário e superior	586	21	3,75
Antecedentes de tabagismo			
Sim	2039	346	16,96
Não	3954	175	4,42
Exposição ocupacional			
Sim	2419	291	12,03
Não	3574	230	6,44
Exposição a biocombustíveis			
Sim	2477	254	10,25
Não	3516	267	7,59
Antecedentes familiares			
Sim	469	59	12,58
Não	5524	462	8,36
Antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia			
Sim	125	22	17,60
Não	5868	499	8,50
Mãe fumadora durante a gravidez			
Sim	277	32	11,55
Não	5716	489	8,55
Mãe exposta a tabagismo passivo durante a gravidez			
Sim	3008	265	8,81
Não	2985	256	8,58
Qualidade da ventilação na cozinha			
Má	3286	296	9,01
Normal	2212	188	8,50
Boa	495	37	7,47
Exposição ao fumo ambiental do tabaco*			
0	3741	356	9,52
1	1090	104	9,54
2	1155	60	5,19
3	7	1	14,29
Distribuição rural e urbana			
Rural	3800	378	9,95
Urbana	2193	143	6,52
Evoluções clínicas da função pulmonar			
FEV ₁ , l	2,61 (0,7)	-	-
FVC, l	3,21 (0,8)	-	-
FEV ₁ %prev., %	97,63 (16,2)	-	-
FVC%prev., %	99,59 (15,5)	-	-
FEV ₁ /FVC, %	81,45 (9,7)	-	-

Os dados foram obtidos junto de todos os 5993 participantes nos sete agrupamentos.

*A exposição ao fumo ambiental do tabaco foi definida utilizando duas pontuações adicionais de acordo com a exposição em casa e no local de trabalho.

RESULTADOS

As características dos participantes no estudo encontram-se resumidas no quadro 2. Elementos como idade mais avançada, sexo masculino, níveis de escolaridade mais baixos, tabagismo, exposição ocupacional ou a biomassa, antecedentes familiares de doença respiratória relacionada, antecedentes de tosse ou antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia aparentaram estar associados a uma maior prevalência de DPOC. Os efeitos relacionados com a qualidade da ventilação na cozinha e o FAT revelaram-se fracos ou ausentes (quadro 2).

Na figura suplementar S1, disponível *online*, apresentam-se as concentrações sazonais médias de PM_{2,5}/PM₁₀ de abril de

2014 a janeiro de 2015 para os sete centros. A PM no exterior (PM_{10/2,5}) variou enormemente por estação, região e dia. Estas concentrações foram claramente mais baixas no verão, mas, aparentemente, mais elevadas no inverno. As concentrações diárias médias mais baixas durante todo o ano foram de cerca de 22,72 ± 8,58 µg/m³ na ilha de Donghai, ao passo que as mais altas atingiram os 75,37 ± 26,6 µg/m³ de PM_{2,5} em Liwan Distrito (figura 1). A variabilidade entre dias foi maior em Liwan e Yuxi, ao passo que foi menor na ilha de Donghai. Em geral, os agrupamentos com baixas concentrações de massa de PM revelaram menos variabilidade diária do que os centros com altas concentrações durante os 4 meses.¹⁶

As taxas de prevalência de DPOC ajustadas entre participantes com idade ≥ 20 anos nos agrupamentos de amostragem situaram-se num intervalo de 5,1% a 11,1% (isto é, de 3,1% a 4,9% nas mulheres e de 5,2% a 18,1% no caso dos homens), sendo a prevalência mais alta na vila de Wengyuan Zhoupi (11,1%) e a mais baixa no distrito de Xiashan (5,1%) (quadro 3). Em termos de PM média diária durante todo o ano, verificou-se uma diferença considerável entre agrupamentos (figura 1). Contudo, não observámos modificações de efeito estatisticamente significativas das associações entre concentrações de PM diárias médias durante todo o ano e prevalência de DPOC utilizando análise da correlação (consultar o quadro suplementar S5 *online*), tendo-se observado resultados consistentes para participantes do sexo masculino e feminino (consultar o quadro suplementar S5 *online* e a figura S2).

Em seguida, foram utilizados modelos de regressão logística para examinar melhor a associação entre a concentração de PM média diária durante todo o ano e a DPOC após ajuste para fatores de confusão disponíveis. Conforme apresentado no quadro 4, concentrações de PM_{2,5} médias diárias mais elevadas durante todo o ano estavam provavelmente associadas à prevalência de DPOC, com um OR ajustado de 2,416 (IC de 95%, 1,417 a 4,118) para concentrações > 30 e ≤ 75 µg/m³ e de 2,530 (IC de 95%, 1,280 a 5,001) para concentrações > 75 µg/m³, respetivamente, comparativamente com o nível de limite inferior correspondente a concentrações ≤ 35 µg/m³. O maior nível de poluição por PM₁₀ aparentou ser significativamente nocivo para a saúde respiratória (p. ex., DPOC), com um OR ajustado de 2,442 (IC de 95%, 1,449 a 4,117) para concentrações > 50 e ≤ 150 µg/m³ versus o nível para concentrações ≤ 50 µg/m³. Os participantes de áreas com elevados níveis de PM_{2,5}/PM₁₀ tinham um risco mais elevado de sofrerem de tosse crônica, dispneia, produção de expectoração, pieira ou aperto no peito do que os participantes de outras áreas com baixos níveis. Também apresentavam um risco mais elevado de serem afetados por outras doenças respiratórias crônicas, como asma, bronquite crônica, tuberculose, bronquiectasias, rinite alérgica e sinusite alérgica (quadro 4). Todas as análises foram ajustadas para idade, sexo, nível de escolaridade, antecedentes de tabagismo, antecedentes familiares, exposição a biocombustíveis e ocupacional, antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia, tabagismo da mãe durante a gravidez, exposição materna a tabagismo passivo durante a gravidez, qualidade da ventilação na cozinha, exposição a tabagismo passivo, distribuição urbana/rural e agrupamentos. No entanto, o efeito da poluição do ar sobre a prevalência de DPOC, os sintomas de DPOC e outras doenças respiratórias, aparentou ser estatisticamente significativo no caso dos homens e dos fumadores, mas não para as mulheres e não fumadores (consultar os quadros suplementares S1 a S4 *online*).

Na nossa análise de regressão múltipla, descobrimos uma correlação linear entre as concentrações de PM médias diárias durante todo o ano e a função pulmonar (quadro 5). Uma concentração mais elevada de 10 µg/m³ da PM_{2,5} estava associada a um declínio de 26 ml (IC de 95%, -43 a -9) no FEV₁, um declínio de 28 ml (IC de 95%, -49 a -8) no FVC e a um declínio de 0,09% (IC de 95%, -0,170 a -0,010) no rácio FEV₁/FVC. No caso da PM₁₀, as associações foram 14 ml (IC de 95%, -22 a -6) mais baixas no FEV₁, 16 ml (IC de 95%, -28 a -4) mais baixas no FVC e 0,024% (IC de 95%, -0,092 a 0,040) mais baixas no rácio FEV₁/FVC, um pouco mais fracas do que as verificadas com a PM_{2,5}. Todas as análises de regressão linear foram ajustadas para sexo, idade, altura, peso,

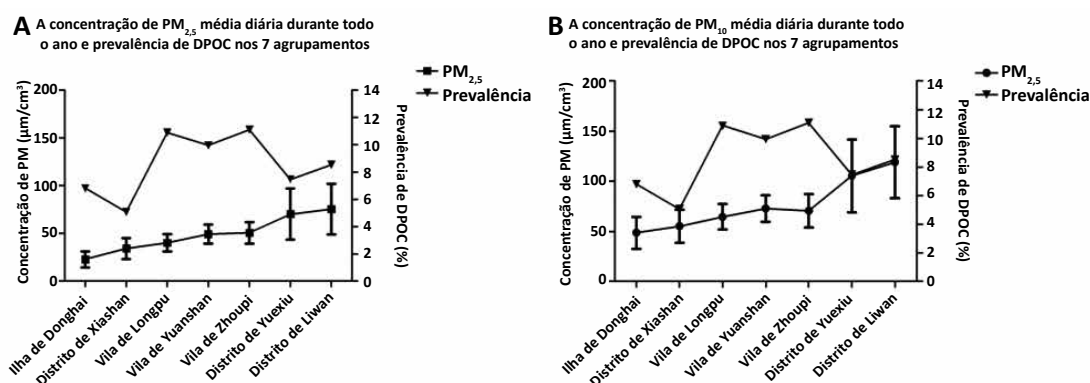


Figura 1 Concentrações de partículas ambientais médias diárias durante todo o ano e prevalência de DPOC em sete agrupamentos. As concentrações de $PM_{2,5}$ / PM_{10} médias diárias durante todo o ano foram calculadas utilizando dados recolhidos entre abril de 2014 e janeiro de 2015 nas sete estações de monitorização; os valores encontram-se expressos sob a forma de média e DP; $PM_{2,5}/PM_{10}$ = partículas ambientais com um diâmetro aerodinâmico mediano < 2,5/10 μm .

Quadro 3 Prevalência de DPOC (%) e IC de 95% em cada agrupamento

Agrupamentos	N	Idade média (DP), anos	Prevalência, % (IC de 95%)	Prevalência ajustada, % (IC de 95%)	Sexo masculino		Sexo feminino	
					N (%)	Prevalência ajustada, % (IC de 95%)	N (%)	Prevalência ajustada, % (IC de 95%)
Ilha de Donghai	718	48,1 (13,0)	5,5 (3,9 a 7,2)	6,8 (5,0 a 8,6)	344 (47,9)	8,6 (5,6 a 11,5)	374 (52,1)	4,9 (3,2 a 6,6)
Distrito de Xiashan	782	49,1 (12,8)	4,1 (2,7 a 5,5)	5,1 (3,5 a 6,6)	368 (47,1)	5,6 (3,5 a 7,7)	414 (52,9)	4,5 (2,8 a 6,1)
Vila de Longpu	594	51,1 (12,7)	11,1 (8,6 a 13,6)	10,9 (8,4 a 13,4)	306 (51,5)	16,6 (11,8 a 21,3)	288 (48,5)	4,7 (3,2 a 6,2)
Vila de Yuanshan	887	49,1 (12,5)	10,0 (8,1 a 12,0)	10,0 (8,0 a 11,9)	440 (49,6)	16,2 (10,5 a 21,9)	447 (50,4)	3,2 (1,9 a 4,4)
Vila de Zhoupi*	1601	51,0 (12,3)	11,5 (9,9 a 13,0)	11,1 (9,6 a 12,6)	816 (51,0)	16,8 (8,9 a 24,7)	785 (49,0)	4,9 (2,4 a 7,4)
Distrito de Yueshiu	648	52,1 (13,4)	7,6 (5,5 a 9,6)	7,5 (6,6 a 10,5)	315 (48,6)	10,8 (7,3 a 14,3)	333 (51,4)	3,8 (2,6 a 5,1)
Distrito de Liwan	763	50,9 (13,4)	8,1 (6,2 a 10,1)	8,5 (6,6 a 10,5)	370 (48,5)	12,5 (8,2 a 16,8)	393 (51,5)	4,2 (2,7 a 5,8)
Total	5993	50,2 (12,9)	8,7 (8,0 a 9,4)	8,9 (8,2 a 9,6)	2959 (49,4)	13,0 (11,9 a 14,2)	3034 (50,6)	4,4 (3,6 a 5,1)

* A vila de Zhoupi inclui a vila de Jiangwei, dado as duas vilas estarem bastante próximas.

número de maços de cigarros fumados por ano, nível de escolaridade, antecedentes familiares, exposição a biocombustíveis (horas $\times$ ano), exposição ocupacional, antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia, distribuição urbana/rural e agrupamentos.

DISCUSSÃO

Apesar das grandes melhorias na qualidade do ar ambiente verificadas ao longo dos últimos 30 anos, a poluição atmosférica continua a constituir um desafio para os profissionais de entidades reguladoras e de saúde na maior parte dos países do mundo. Neste estudo transversal, descobrimos que concentrações de PM mais elevadas estão significativamente associadas a um aumento da prevalência de DPOC e a um declínio da função respiratória na província de Guangdong, China.

Descobrimos igualmente que os maiores níveis de $PM_{2,5}$ e PM_{10} médios diários estavam associados a um maior risco de sintomas de DPOC e de outras doenças pulmonares crônicas.

Que seja do nosso conhecimento, este é um dos poucos estudos que exploraram associações entre a exposição crônica a PM atmosférica e a DPOC. Alguns estudos relataram associações mais fortes entre a exacerbação aguda, hospitalização e mortalidade da DPOC e a exposição aguda a altas concentrações de $PM_{2,5}$.^{17,18} Uma análise estratificada revelou associações significativas para pessoas negras não hispânicas (OR de 1,73, IC de 95%, 1,17 a 2,56 no caso da asma atual e um OR de 1,76, IC de 95%, 1,07 a 2,91 no caso dos ataques recentes) com um aumento de 10 mg/m^3 da $PM_{2,5}$.⁹ Um estudo mais recente avaliou o risco relativo de internamento hospitalar devido a doenças respiratórias com os efeitos a curto prazo da $PM_{2,5}$, utilizando uma abordagem caso-cruzada, controlando para variáveis climáticas, dia da semana, sazonalidade e tendências de tempo crônicas. Os resultados proporcionaram evidências de que níveis mais elevados de $PM_{2,5}$ aumentaram o risco de internamento hospitalar devido a doenças respiratórias em Taiwan.¹⁹ Além disso, vários estudos

confirmaram que aumentos de curto prazo nas concentrações de $PM_{2,5}$ atmosférica diária podem causar lesões respiratórias, incluindo sintomas de DPOC, e taxas de internamento hospitalar agudas.^{3,18,20} Entre os participantes no estudo, observaram-se efeitos prejudiciais a nível respiratório e pulmonar em resposta a níveis ainda mais baixos de poluentes atmosféricos, o que indica que mesmo a exposição a níveis inferiores aos padrões de qualidade pode, mesmo assim, apresentar riscos significativos para os doentes com DPOC grave.²¹ Quando os níveis de poluentes no ar ambiente foram melhorados, observaram-se menores taxas de mortalidade devido a enfisema, asma e pneumonia.^{22,23}

Na China, a $PM_{2,5}/PM_{10}$ não é rotineiramente monitorizada na maior parte das regiões, em especial nas vastas áreas rurais. Medimos concentrações de massa de $PM_{2,5}$ e PM_{10} utilizando um sistema de amostragem de PM atmosférica provisório para estimar o nível de exposição médio dos agrupamentos de amostra. Não observámos modificações de efeito estatisticamente significativas das associações entre concentrações de PM diárias médias durante todo o ano e prevalência de DPOC utilizando um modelo de regressão linear simples. Resultados semelhantes foram também observados em homens e mulheres. No entanto, um conjunto de evidências substancial demonstrou que a DPOC não é uma doença com uma causa única, estando associada a vários fatores de risco.²⁴⁻²⁶ É bem sabido que o tabagismo constitui a principal causa de DPOC e é mais prevalente em áreas rurais.²⁷⁻²⁹ Em contraste, o impacto da PM fina exterior pode ser menos significativo. Tendo em conta o nosso limitado número de agrupamentos de amostra, é bastante difícil definir o relacionamento complexo dos mesmos. Por conseguinte, utilizámos uma regressão logística para examinar a relação entre a concentração de PM média diária e a DPOC após ajuste para fatores de confusão importantes como a idade, tabagismo, exposições ocupacionais e a biocombustíveis e agrupamentos. As concentrações de PM dos sete pontos de monitorização foram divididas em três níveis no caso da $PM_{2,5}$ e em dois no caso da PM_{10} , de acordo com as recomendações do Departamento Nacional de Proteção

Quadro 4 Níveis de partículas ambientais de dimensões finas e risco de DPOC e outras evoluções clínicas pulmonares

Níveis de PM	DPOC N = 521		Sintomas de DPOC N = 1283		Outras doenças pulmonares crônicas N = 696	
	OR ajustado*	IC de 95%	OR ajustado	IC de 95%	OR ajustado	IC de 95%
PM _{2.5}						
≤ 35 mg/m ³	1	referência	1	referência	1	referência
> 35 e ≤ 75 mg/m ³	2,416	1,417 a 4,118	1,458	1,132 a 1,879	1,836	1,245 a 2,708
> 75 mg/m ³	2,530	1,280 a 5,001	1,285	0,888 a 1,859	1,870	1,142 a 3,062
PM ₁₀						
≤ 50 mg/m ³	1	referência	1	referência	1	referência
> 50 e ≤ 150 mg/m ³	2,442	1,449 a 4,117	1,448	1,129 a 1,858	1,900	1,291 a 2,797

*O OR da concentração de PM_{2.5}/PM₁₀ média diária para DPOC, sintomas de DPOC e outras doenças pulmonares crônicas, e todos os modelos, foram ajustados para grupo etário, sexo, nível de escolaridade, antecedentes de tabagismo, antecedentes familiares, exposição a biocombustíveis e ocupacional, antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia, tabagismo da mãe durante a gravidez, exposição materna a tabagismo passivo durante a gravidez, qualidade da ventilação na cozinha, exposição a tabagismo passivo, distribuição urbana/rural e agrupamentos.

Quadro 5 Exposição a partículas ambientais de dimensões finas e efeitos sobre a função pulmonar

Evoluções clínicas da função pulmonar	Concentração de PM _{2.5} média diária (10 µg/m ³)			Concentração de PM ₁₀ média diária (10 µm/m ³)		
	B	IC de 95%	Valor p	B	IC de 95%	Valor p
FEV ₁ (ml)	-26	(-43 a -9)	0,01	-14	(-22 a -6)	0,01
FVC (ml)	-28	(-49 a -8)	0,007	-16	(-28 a -4)	0,007
FEV ₁ %prev. (%)	-0,96	(-1,646 a -0,274)	0,014	-0,535	(-0,952 a -0,118)	0,014
FVC%prev. (%)	-0,852	(-1,490 a -0,213)	0,009	-0,495	(-0,866 a -0,124)	0,009
FEV ₁ /FVC (%)	-0,09	(-0,170 a -0,010)	0,027	-0,024	(-0,092 a 0,040)	0,489

B = coeficiente de regressão de concentração de PM_{2.5}/PM₁₀ média diária para função pulmonar ajustado para sexo, idade, altura, peso, número de maços de cigarros fumados por ano, nível de escolaridade, antecedentes familiares, exposição a biocombustíveis (horas × ano), exposição ocupacional, antecedentes de hospitalização na infância devido a pneumonia, distribuição urbana/rural e agrupamentos; PM_{2.5}/PM₁₀ = partículas ambientais de dimensões finas com um diâmetro aerodinâmico mediano < 2,5/10 µm. O cálculo dos dados teve por base todos os 5993 participantes nos sete agrupamentos.

Ambiental relativas à poluição por PM (consultar «Métodos»). Neste estudo, existia uma localização com concentrações de PM_{2.5} superiores a 75 mg/m³. Descobrimos que o aumento da concentração de PM_{2.5} média diária está associado à prevalência de DPOC. Foram também observadas evidências fortes semelhantes no que respeita à associação entre o aumento do nível da concentração de PM₁₀ média diária e a prevalência de DPOC.

Na China, a PM_{2.5}/PM₁₀ não é rotineiramente monitorizada na maior parte das regiões, em especial nas vastas áreas rurais. Medimos concentrações de massa de PM_{2.5} e PM₁₀ utilizando um sistema de amostragem de PM atmosférica provisório para estimar o nível de exposição médio dos agrupamentos de amostra. Não observamos modificações de efeito estatisticamente significativas das associações entre concentrações de PM diárias médias durante todo o ano e prevalência de DPOC utilizando um modelo de regressão linear simples. Resultados semelhantes foram também observados em homens e mulheres. No entanto, um conjunto de evidências substancial demonstrou que a DPOC não é uma doença com uma causa única, estando associada a vários fatores de risco.²⁴⁻²⁶ É bem sabido que o tabagismo constitui a principal causa de DPOC e é mais prevalente em áreas rurais.²⁷⁻²⁹ Em contraste, o impacto da PM fina exterior pode ser menos significativo. Tendo em conta o nosso limitado número de agrupamentos de amostra, é bastante difícil definir o relacionamento complexo dos mesmos. Por conseguinte, utilizámos uma regressão logística para examinar a relação entre a concentração de PM média diária e a DPOC após ajuste para fatores de confusão importantes como a idade, tabagismo, exposições ocupacionais e a biocombustíveis e agrupamentos. As concentrações de PM dos sete pontos de monitorização foram divididas em três níveis no caso da PM_{2.5} e em dois no caso da PM₁₀, de acordo com as recomendações do Departamento Nacional de Proteção Ambiental relativas à poluição por PM (consultar «Métodos»). Neste estudo, existia uma localização com concentrações de PM_{2.5} superiores a 75 mg/m³. Descobrimos que o aumento da concentração de PM_{2.5} média diária está associado à prevalência de DPOC. Foram também observadas evidências fortes semelhantes no que respeita à associação entre o aumento do nível da concentração de PM₁₀ média diária e a prevalência de DPOC.

Alguns estudos relataram associações entre a prevalência de DPOC e a exposição a altas concentrações de PM_{2.5}.³⁰ Conforme relatado num estudo recente, um aumento de 7 µg/m³ na PM₁₀ média ao longo de 5 anos (IQR) estava associado a um OR de 1,33 (IC de 95%, 1,03 a 1,72) para a DPOC.³¹ Inesperadamente, verificou-se que os OR de PM_{2.5} a níveis > 35 mas < 75 µg/m³ e de PM₁₀ a níveis > 50 mas < 150 µg/m³ eram muito próximos. Além disso, os OR de PM_{2.5} a níveis > 75 µg/m³ não foram muito superiores aos observados com níveis > 35 mas < 75 µg/m³. O efeito diferencial distinto pode não ser detetado pois as concentrações de PM_{2.5} > 75 µg/m³ apenas foram observadas num local na nossa investigação (75,4 µg/m³). Isto também pode explicar o porquê de termos definido o valor de corte de 150 µg/m³ como um limite superior do segundo nível de PM₁₀ e 75 µg/m³ para PM_{2.5}. Outro motivo pode residir no facto de o impacto adverso da PM sobre a DPOC ser crescentemente não linear, apresentando um «S» ou outro padrão. No entanto, descobrimos que o efeito da poluição da PM sobre a prevalência de DPOC aparentou ser estatisticamente significativo no caso dos homens e dos fumadores, mas não para as mulheres e não fumadores (consultar os quadros suplementares S1 a S4 [online](#)). É bem sabido que a prevalência de DPOC é relativamente baixa em não fumadores e nas mulheres, o que indica a necessidade de numerosos agrupamentos de investigação para descobrir o impacto da PM sobre a DPOC. Tendo em conta a complexa composição da PM, é difícil definir a sua verdadeira relação com evoluções clínicas de interesse.

Um estudo recente mostrou que cada aumento de 2 µg/m³ na PM_{2.5} estava associado a um declínio de 13,5 ml (IC de 95%, -26,6 a -0,3) no FEV₁ e a um declínio de 2,1 ml/ano (IC de 95%, -4,1 a -0,2) no FEV₁; verificaram-se associações semelhantes com o FVC após exposição a longo prazo a emissões do tráfego automóvel.¹¹ Cada incremento de 2 µg/m³ na PM_{2.5} no ano anterior estava associado a um menor FVC (-21,8 ml; -43,9 a 0,2) e maiores probabilidades de um FEV₁ < 80% do valor previsto (1,41; 1,03 a 1,93) em crianças.³² Outro estudo mostrou que cada aumento de 10 µg/m³ na PM_{2.5} estava associado a um declínio de 0,09 a 1,5 no FEV₁ % previsto.²¹ Estes efeitos de défice da função pulmonar foram relativamente mais elevados do que os verificados no nosso estudo.

Os motivos podem residir nas grandes diferenças, em termos de composição e rácio, entre a $PM_{2.5}$ originada pelo tráfego automóvel e a $PM_{2.5}$ atmosférica, e na sensibilidade da população a poluentes. A exposição a PM poluente atmosférica altamente mista pode causar menos danos na função pulmonar do que a exposição a PM originada exclusivamente pelo tráfego automóvel.³³ Além disso, o nosso estudo obteve apenas sete pontos de dados de amostra em Guangdong, uma vasta província do sul da China, na qual a poluição do ar é relativamente ligeira e foi substancialmente reduzida em anos recentes.³⁴ Isto pode, em parte, explicar o porquê do efeito que observamos ser menor do que o relatado por outros investigadores. Descobrimos que um aumento de $10 \mu g/m^3$ na concentração da $PM_{2.5}$ estava associado a uma diminuição no FEV_1 e no FVC. Esta diminuição no FEV_1 foi praticamente a mesma, ou até mais grave, do que a verificada no FVC, sendo a diminuição no FEV_1 % previsto um pouco maior do que a do FVC % previsto. Assim, pode ser plausível que alguns indivíduos expostos a longo prazo a PM venham a desenvolver DPOC. Contudo, as associações no caso da PM_{10} foram mais fracas do que as verificadas com a $PM_{2.5}$, e não foi observado um declínio no rácio FEV_1/FVC com significado claro. O *Normative Aging Study* (Estudo Sobre Envelhecimento Normativo) de homens idosos descobriu recentemente que as estimativas a longo prazo de exposição a fuligem, um constituinte da PM relacionado com o tráfego afetado ao gásóleo, estavam associadas a um acelerado declínio do FEV_1 e do FVC.³⁵ Este estudo mostrou que o efeito transversal da exposição à fuligem sobre a função pulmonar no início do estudo era ligeiramente mais forte para o FEV_1 do que para o FVC, sugerindo um efeito obstrutivo. Contudo, o efeito longitudinal da fuligem sobre o declínio da função pulmonar foi mais forte para o FVC comparativamente com o FEV_1 , um padrão restritivo. A meta-análise ESCAPE descobriu associações positivas não significativas entre as estimativas a longo prazo da PM_{10} e probabilidades de DPOC (definida por um rácio FEV_1/FVC de 0,7), sugerindo um possível efeito obstrutivo.³⁶

No entanto, não encontramos associações claras entre a exposição a PM atmosférica e a função pulmonar em participantes com DPOC (consultar o quadro suplementar S6 online). Os resultados do estudo de Lagorio sugeriram que o impacto negativo a curto prazo da exposição a poluentes atmosféricos sobre o volume e fluxo respiratórios está limitado a indivíduos com défice da função respiratória.⁵ A fração fina da PM ambiente aparenta ser responsável pelos efeitos observados nos casos de DPOC, com o zinco e o ferro a terem um potencial papel por via do stress oxidativo. A função respiratória das pessoas relativamente jovens e pessoas com asma ligeira incluídas neste estudo parecia agravar-se quando os níveis de NO_2 no ambiente aumentavam.⁵ Diferenças em termos da origem, composição e percentagem dos poluentes também podem causar as diferenças nos nossos resultados. Além disso, o número insuficiente de pontos de amostragem pode ter influenciado os resultados.

Afiliações dos autores

¹The State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

²Institute of Earth Environment, Chinese Academy of Sciences, Xi'an, China

³Department of Pathogenic Biology, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China

⁴Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou, Guangdong, China

⁵The Research Center of Experimental Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

⁶The Third Affiliated Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

⁷School of Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, University of Ottawa, Ottawa ON, Canada

Aviso de correção Este artigo foi corrigido desde que foi publicado primeiro online. A declaração de ética foi corrigida de "Ethical Society in província Guangdong" para "Comitê de Ética Médica do Primeiro Hospital Afiliado, Guangzhou Universidade Médica".

Contribuições Concebido e projetado os experimentos: PR; experimentos: SL, YZ, WZ, DZ, XL, JP, LH, JC, BL; As concentrações de $PM_{2.5}$ e PM_{10} mediram e pesaram: SL; recolha de dados: SL, XC; análise de dados: SL, SL, YZ; escreveu o primeiro rascunho do manuscrito: SL, PR; contribuiu para escrever o manuscrito: SL, PR, SL, YZ, BL.

Financiamento O estudo foi financiado pela pesquisa-chave do governo central chinês projetos do 12º plano nacional de desenvolvimento de cinco anos no. 2012BAI05801 (para PR), a Fundação Nacional da Ciência Natural da China concede não. 81170043 e 81470233 (para PR) e Programa Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Básico, Programa 973, nº. 2015CB553403 (para YZ).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética Comitê de Ética Médica do Primeiro Hospital Afiliado, Guangzhou Medical University.

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

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

REFERÊNCIAS

- Wright RJ, Brunst KJ. Programming of respiratory health in childhood: influence of outdoor air pollution. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:232-9.
- Peters JM, Avol E, Navidi W, et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:760-7.
- Schwartz J. Short term fluctuations in air pollution and hospital admissions of the elderly for respiratory disease. *Thorax* 1995;50:531-8.
- Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: a European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1860-6.
- Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health* 2006;5:11.
- Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax* 2011;66:591-6.
- Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, et al. Short-term exposure to air pollution and lung function in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1351-7.
- Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology* 2005;16:164-74.
- Nachman KE, Parker JD. Exposures to fine particulate air pollution and respiratory outcomes in adults using two national datasets: a cross-sectional study. *Environ Health* 2012;11:25.
- Adam M, Schikowski T, Carsin AE, et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:38-50.
- Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:656-64.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Enright PL, Studnicka M, Zielinski J. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. *Eur Respir Mon* 2005;31:1-14.
- Yang G, Fan L, Tan J, et al. Smoking in China: findings of the 1996 National Prevalence Survey. *JAMA* 1999;282:1247-53.
- He Y, Jiang B, Li LS, et al. Secondhand smoke exposure predicted COPD and other tobacco-related mortality in a 17-year cohort study in China. *Chest* 2012;142:909-18.
- Hazenkamp-von Arx AME, Götschi Fellmann T, Ogleby L, et al. PM2.5 assessment in 21 European study centers of ECRHS II: method and first winter results. *J Air Waste Manag Assoc* 2003;53:617-28.
- Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, et al. Epidemiological time series studies of PM2.5 and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2014;69:660-5.
- Brunekef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. *Eur Respir J* 2005;26:309-18.
- Tsai SS, Chiu HE, Liou SH, et al. Short-term effects of fine particulate air pollution on hospital admissions for respiratory diseases: a case-crossover study in a tropical city. *J Toxicol Environ Health A* 2014;77:1091-101.
- Malig BJ, Green S, Basu R, et al. Coarse particles and respiratory emergency department visits in California. *Am J Epidemiol* 2013;178:58-69.
- Kariisa M, Foraker R, Pennell M, et al. Short- and long-term effects of ambient ozone and fine particulate matter on the respiratory health of chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Arch Environ Occup Health* 2015;70:56-62.
- Kravchenko J, Akushevich I, Abernethy AP, et al. Long-term dynamics of death rates of emphysema, asthma, and pneumonia and improving air quality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:613-27.
- Pope CA, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 2009;360:76-86.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
- Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-60.
- Correia M, Magalhães R, Silva MR, et al. Stroke types in rural and urban northern Portugal: incidence and 7-year survival in a community-based study. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013;3:137-49.
- Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. *N Engl J Med* 2013;368:389-90.
- She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014;146:924-31.
- Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med* 2015;72:42-8.
- Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005;6:152.
- Rice MB, Rifas-Shiman SM, Litonjua AA, et al. Lifetime exposure to ambient pollution and lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;193:881-8.
- Lepeule J, Bind MA, Baccarelli AA, et al. Epigenetic influences on associations between air pollutants and lung function in elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2014;122:566-72.
- Qun Yu HY. The analysis of the current situation and the variation trend of air quality in Guangzhou. *Environ Monit China* 2010;26:74-7.
- Lepeule J, Litonjua AA, Coull B, et al. Long-term effects of traffic particles on lung function decline in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:542-8.
- Schikowski T, Adam M, Marcon A, et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J* 2014;44:614-26.
- Cao JJ, Shen ZX, Chow JC, et al. Winter and summer PM2.5 chemical compositions in fourteen Chinese cities. *J Air Waste Manag Assoc* 2012;62:1214-26.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



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

Brimica[®]

Genuair[®]

brometo de acilidínio + formoterol

NOVO

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

Referências bibliográficas:

1) Brimica Genuair. Resumo das características do medicamento. Última revisão: 22/08/2016

2) D'Urzo AD, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acilidínio bromide/formoterol fumarate: the 24-week randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res. 2014; 15(1):123.

RCM disponível a pedido.

Bim/34_1/2017



A. MENARINI PORTUGAL

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

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

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

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

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