

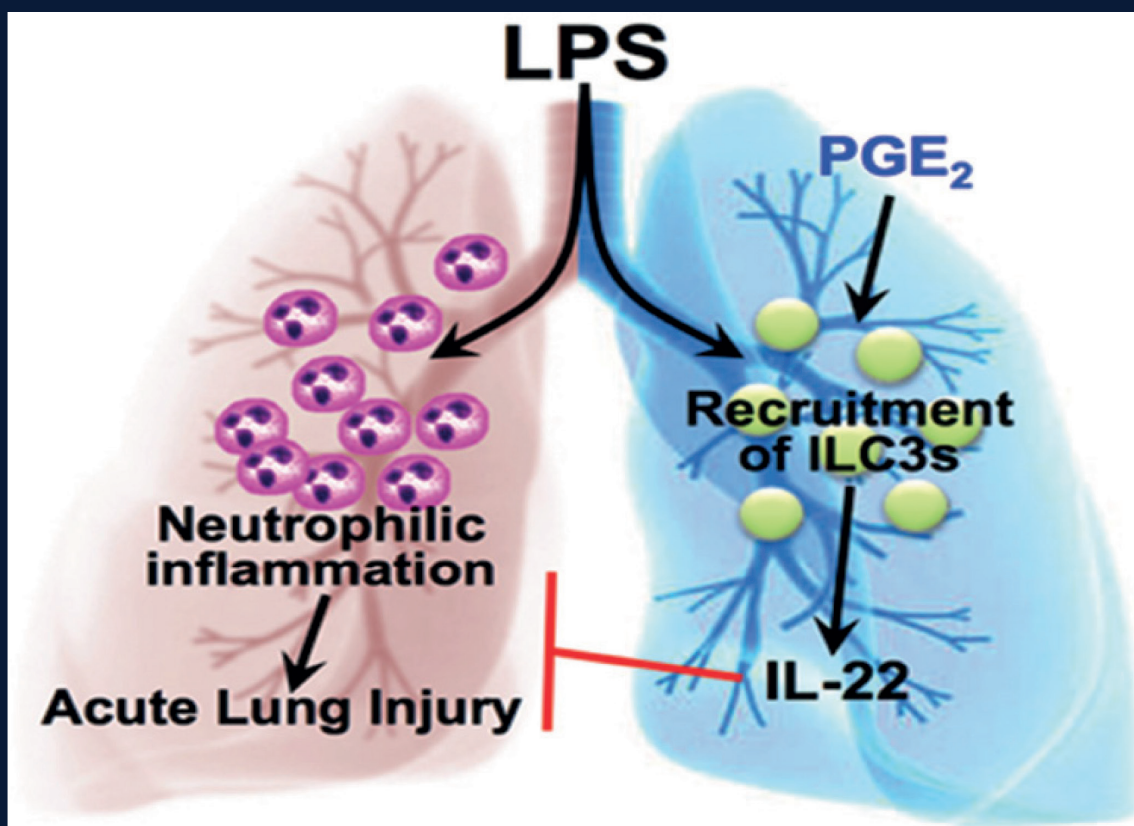
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®



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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

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

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

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 9.655

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)

M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)

R Chambers (UK)

T Coleman (UK)

GJ Criner (USA)

J Davies (UK)

A Floto (UK)

M Griffiths (UK)

L Heaney (UK)

N Hopkinson (UK)

S Janes (UK)

B Kampman (UK)

B Mohlekesi (USA)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

R Szczesniak (USA)

B Wagner (USA)

Y Wang (UK)

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

President, British Thoracic Society

Professor M Woodhead

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

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

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

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

Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2018 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax.

Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Índice Volume 2 Número 6

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

novembro / dezembro 2018

Edição Portuguesa N.º 6 novembro / dezembro 2018 - Volume 2

245 Editorial

247 Editorial

247 Implementação de políticas de controlo tabágico para jovens pertencentes a minorias étnicas com exposição passiva ao fumo do tabaco e doença respiratória

250 DPOC no trabalho: as exposições já não são como no passado, mas continuam a ter importância

253 Doença pulmonar obstrutiva crónica

253 Reactividade das vias aéreas a metacolina e incidência de DPOC: um estudo de coorte prospetivo internacional

260 Artigo original

260 Poluição por partículas finas e exacerbações de asma

264 Epidemiologia respiratória

264 Variabilidade sazonal da temperatura e hospitalizações de urgência devido a doenças respiratórias: um estudo de coorte baseado na população

271 Tuberculose

271 Avaliação dos diagnósticos de tuberculose de infeção latente, utilizando uma análise de classe latente

278 Análise dos tratamentos mais avançados

278 Melhorar o diagnóstico e a gestão global da asma em crianças

285 Carta de investigação

285 Duração da eficácia do omalizumab após descontinuação do tratamento da asma grave na vida real

This article has been chosen by the Editor to be of special interest or importance and is freely available online.

OPEN ACCESS This article has been made freely available online under the BMJ Journals Open Access scheme. See <http://authors.bmj.com/open-access>

COPE This journal is a member of and subscribes to the principles of the Committee on Publication Ethics www.publicationethics.org.uk

equator network

recycle When you have finished with this please recycle it

Thorax

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

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

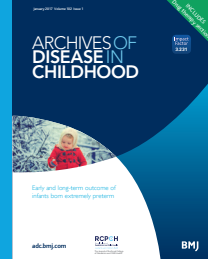
Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

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



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian 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 © 2018 BMJ Publishing Group Ltd

and Royal College of Paediatrics and Child

Health.

All rights reserved; no part of this publication

may be reproduced, stored in a retrieval system,

or transmitted in any form or by any means,

electronic, mechanical, photocopying, recording,

or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group

Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited,

Bengaluru & Chennai, India and printed in the

UK on acid-free paper from sustainable forests.

ADC (ISSN No: 0003-9888) is published

monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is

distributed in the USA by Air Business Ltd.

Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431

and additional mailing offices. POSTMASTER:

send address changes to Archives of Disease

in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet

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

Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 9.655

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic
Society

Professor M Woodhead

Publisher

Claire Rawlinson

Associate Publisher

Henry Spilberg

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

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

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

Statistical Editors

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

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Contact Details

Editorial Office

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

British Thoracic Society

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

Customer Support

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

Self-archiving and permissions

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

Advertising

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

Display Advertising ROW

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

Online Advertising ROW

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

Display & Online Advertising Sales Americas

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

Author Reprints

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

Commercial Reprints ROW

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

Commercial Reprints Americas

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

Production Editor

Emma Chan
E: production.thorax@bmj.com

For all other journal contacts:

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

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2018

Print
£790

Online

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

Personal Rates 2018

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

Online only

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

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

Editorial

Edição Portuguesa Vol 2; N.º 6 nov/dez 2018

Completa-se com este número da tradução de artigos selecionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease of Childhood*, o 2º ano em que esta publicação periódica se realiza, dedicada aos Sócios das Sociedades Científicas de Pneumologia, Alergologia e Imunologia Clínica, Medicina Geral e Familiar e Pediatria.

Durante estes 2 anos houve uma particular atenção, por parte dos Editores, em selecionar um conjunto de artigos expressivos da evolução científica, da reflexão crítica e das orientações mais atuais para as situações clínicas ou epidemiológicas que criam situações de morbilidade ou de risco nas pessoas que nos procuram para cuidados de saúde. Mais uma vez os artigos selecionados para este número traduzem estes objetivos.

Permito-me destacar deste número apenas o Editorial de Arlene M Butz “Implementação de políticas de controlo tabágico para jovens pertencentes a minorias étnicas com exposição passiva ao fumo do tabaco e doença respiratória” (Butz AM. *Thorax* 2018;73:1004–1005.)

Apesar de boa evidencia científica sobre as consequências em morbi-mortalidade relacionadas com o tabagismo secundário (exposição passiva ao fumo do tabaco), ou terciário, persiste uma enorme percentagem de crianças, mas também adultos, sujeitos a esta exposição involuntária.

Neste Editorial Arlene Butz, da Johns Hopkins University School of Medicine faz advocacia pela melhor e mais ativa monitorização da exposição passiva como forma de intervir na proteção da saúde das crianças.

Será possivelmente mais um instrumento no combate a uma epidemia com forças desiguais....

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

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
Martin Ward Platt

Archimedes Editor and Social Media
Bob Phillips

Global Child Health Editor
Trevor Duke

Adolescent Health Editor
Donald Payne

Drug Therapy Editor
Dan Hawcutt

Quality Improvement Editor
Claire Lemer

Images Editor
Mark Tighe

Voices, Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Rachel Agbeko
Karel Allegaert
Diana Baralle
Martin Bellman
Frances Bu'lock
Tim Cheetham
David Cottrell
Georgina Hall
Peter Hoyer
Stephanie Läer
Vic Larcher
Cynthia Mollen
Colin Powell
John Puntis
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Donna Stephenson
Robert Tasker
Paul Turner
Colin Wallis

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Statistical Editor
Tim Cole

Statistical Advisors

Emmanouil Bagkeris
Mario Cortina Borja
Susan Charman
Sarah Donegan
Lindsay Gray
Sara Godward
Katie Harron
Eirini Koutoumanou
Sarah Nevitt
Snehal Pinto Pereira
Deborah Ridout
Andrea Sherriff
Angie Wade

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President
Science & Research

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber



The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health



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



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

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2018

Print
£941

Online

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

Personal rates 2018

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

Online only
£193

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

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

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

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: sfzsimmons@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: +1 973 214 4374
E: rgordon@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>

Implementação de políticas de controlo tabágico para jovens pertencentes a minorias étnicas com exposição passiva ao fumo do tabaco e doença respiratória

Arlene M Butz

Na *Thorax*, Neophytou *et al* apresentaram evidências de uma resposta à dose entre exposição passiva ao fumo do tabaco - EFT (SHS, do inglês *second-hand smoke*), exacerbações de asma e deficiente controlo da asma em crianças pertencentes a minorias étnicas envolvidas no estudo «*Gene-environments and Admixture in Latino Americans*» (GALA II) (Ambientes Genéticos e Mistura em Latino-Americanos) ou no estudo «*African-Americans, Asthma, Genes and Environments*» (SAGE II) (Afro-Americanos, Asma, Genes e Ambientes).¹ A exposição a EFT, definida por um nível plasmático de cotinina > 0,05 ng/ml ou acima do limite de quantificação/concentração para comunicação de resultados com elevada confiança, esteve significativamente associada a maior probabilidade de controlo deficiente da asma em crianças afro-americanas. Esta associação não se revelou tão forte em jovens latinos. Adicionalmente, a probabilidade de exacerbações de asma nos 12 meses anteriores, com base em níveis plasmáticos de cotinina > 0,05 ng/ml, foi de 1,40 (IC de 95%, 1,03 a 1,89), mas não foi significativa com base na exposição a EFT autorrelatada.¹ Mesmo em baixas concentrações de exposição, foi observada uma resposta à dose entre a cotinina plasmática e as exacerbações de asma. Por que motivo isto é significativo? O estudo fornece dados convincentes, em termos de resultados ao nível da asma, de que não existem níveis seguros da exposição a EFT, independentemente do grupo racial/étnico da criança.

Em 2017, a OMS desenvolveu a Convenção Quadro para o Controlo do Tabaco (FCTC, do inglês *Framework Convention on Tobacco Control*) com base nas seis medidas «MPOWER» para proporcionar *guidelines* globais de «melhores práticas» a fim de reduzir o consumo de tabaco e a exposição a tabagismo passivo, por via de programas nacionais de controlo do tabaco.² A implementação das seis estratégias MPOWER (monitorizar o uso de tabaco e políticas de prevenção, proteger as pessoas do fumo do tabaco, auxiliar na cessação tabágica, alertar as pessoas para os perigos do tabaco, apli-

car proibições à publicidade, promoção e patrocínio do tabaco e aumentar os impostos sobre o tabaco) tem de ser fortemente apoiada pela comunidade especialista em saúde pulmonar pediátrica, em especial face às evidências de que até a baixa exposição está associada a deficiente controlo da asma. No entanto, quase metade das crianças a nível mundial são regularmente expostas a EFT em locais públicos.² Consequentemente, a principal questão que carece de resposta do estudo de Neophytou é quais os passos que devemos empreender em seguida para reduzir a exposição a EFT em crianças pertencentes a minorias étnicas com doença respiratória crónica e aguda? Pode ser altura de implementar o rastreio da cotinina em todas as crianças tratadas devido a qualquer doença respiratória em contextos de cuidados primários e agudos. A determinação da exposição das crianças a EFT com base nos relatos dos pais resulta em erro de classificação. Neophytou *et al* indicam que o erro de classificação de exposição não tabágica foi detetado em 41% das crianças.¹ Este erro de classificação deveu-se a relatos dos pais da não existência de fumadores ativos no agregado familiar, embora a criança apresentasse uma concentração de cotinina no plasma superior ao corte de 0,05 ng/ml, indicativo de exposição positiva a EFT. As taxas de erro de classificação anteriores de não-exposição a EFT variaram entre 19 e 57%,^{3,4} o que sugere que os relatos dos pais de exposição a EFT não são aceitáveis quando estão disponíveis medidas objetivas, válidas e sobretudo não invasivas da exposição a EFT. Apesar de tudo, poucos profissionais de saúde utilizam biomarcadores de nicotina como uma medida objetiva da exposição a EFT.⁵ Os obstáculos ao rastreio da exposição a EFT com recurso a biomarcadores em crianças com doença respiratória em contextos de cuidados agudos e primários incluem a viabilidade, os custos e a necessidade de pessoal médico para seguir os doentes que revelem resultados positivos em termos de cotinina.⁶ Embora determinados laboratórios realizem a medição da cotinina na saliva, poucos médicos de clínica geral ou pediatras prescrevem testes de cotinina, sobretudo devido a um dos obstáculos mencionados acima. Estão disponíveis tiras de teste para o rastreio simples da cotinina, destinadas a estimar as concentrações de cotinina

na urina em contextos clínicos; contudo, as tiras de teste são utilizadas sobretudo em estudo de investigação.⁷ As tiras de teste de cotinina na urina, utilizando um ensaio imunocromatográfico, proporcionam resultados em tempo real no espaço de 5–10 minutos e têm pontos de corte consistentes com intervalos de testes prévios de cotinina na urina.⁸ Por exemplo, um teste descartável de utilização em locais de atendimento para medição em 6 minutos de nicotina e metabolitos na urina (SmokeScreen) foi utilizado numa intervenção para proporcionar aconselhamento a mulheres grávidas residentes em cidades, no sentido de encorajar a cessação tabágica.⁹ De forma semelhante, as tiras de teste de cotinina na urina NicCheck I foram avaliadas em mulheres grávidas seguidas em clínicas pré-natal citadinas privadas no Japão, como uma forma de monitorizar a exposição materna a EFT.¹⁰ Embora estes testes de cotinina na urina para utilização em locais de atendimento sejam menos incómodos do que a utilização de amostras de cabelo ou saliva, as tiras de teste NicCheck I podem não ser tão sensíveis em pessoas que fumam pouco comparativamente com os fumadores moderados ou que fumam bastante.¹¹ Recentemente, foi desenvolvida uma tira de teste SmokeScreen modificada para detetar níveis mais baixos de cotinina encontrados na saliva, tendo sido avaliada em voluntários saudáveis metade dos quais eram fumadores.¹² A tira de teste de cotinina na saliva foi fácil de interpretar com base num gráfico colorido de 4 pontos, e o teste também revelou elevada sensibilidade e especificidade (90 e 98%, respetivamente).¹² A utilização de testes de cotinina na saliva para promover a cessação tabágica também foi feita junto de doentes de estomatologia fumadores, indicando a viabilidade da utilização em contextos de cuidados primários.¹³ Em contextos clínicos pediátricos, o teste da cotinina no soro era fortemente aceite pelos pais quando o teste era um «adicional» ou era utilizado plasma eliminado durante análises sanguíneas existentes, tais como testes orientadores de rotina.^{14–16} A disponibilidade de resultados de teste imediatos da exposição a EFT pode conduzir a uma conversa entre o prestador de cuidados de saúde e os pais sobre como protegerem os filhos da exposição ao fumo do tabaco, por exemplo, implementando a proibição de se fumar em casa e recorrer a tratamentos de cessação tabágica, duas das medidas de melhores práticas MPOWER. Adicionalmente, os resultados relativos à cotinina podem influenciar a tomada de decisões clínicas no caso de tratamento progressivo da asma em crianças com exposição positiva a EFT. Apesar destes avanços, a

Correspondência para Dr Arlene M Butz, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA; abutz@jhmi.edu

utilização de tiras de teste para rastreio da cotinina é mais amplamente relatada em estudos epidemiológicos e de investigação do que em contextos de cuidados preventivos de doentes.¹² São necessários novos modelos não testados de cuidados, que incorporem o teste da cotinina nos cuidados de rotina prestados a crianças com doença respiratória crónica. A compreensão dos padrões de exposição a EFT da criança (pais que fumam no quarto, visitas que fumam em redor da criança, familiares ou funcionários da creche que fumam próximo da criança) é tão importante como a deteção da exposição a EFT. A caracterização dos locais e contexto exatos do tabagismo no ambiente que rodeia a criança pode determinar práticas de elevado impacto para reduzir e eliminar a exposição das crianças a EFT. Por exemplo, conhecer os sistemas de ventilação partilhada em edifícios de apartamentos residenciais, incluindo edifícios de habitação social,¹⁷ pode ajudar a determinar estratégias para reduzir a exposição a EFT das crianças residentes nesse tipo de edifícios.

Uma defesa mais enérgica, por parte da comunidade especialista em saúde pulmonar pediátrica, da implementação da monitorização bioquímica da exposição a EFT de todas as crianças com doença respiratória crónica constitui um primeiro passo. Estudos futuros que mapeiem toda a exposição a EFT de crianças pertencentes a minorias étnicas com doença respiratória podem resultar em estratégias eficazes de redução do EFT específicas para grupos pediátricos raciais/étnicos que

atualmente não são bem compreendidas. O aumento da monitorização da exposição a EFT utilizando biomarcadores, juntamente com legislação antitabágica abrangente e proibição da publicidade, promoção e patrocínio do tabaco, pode resultar em políticas destinadas a proteger a saúde pulmonar das crianças. As crianças são a «voz que falta» na epidemia global do tabaco e merecem um ambiente livre de tabaco.¹⁸ A forma como alcançamos este objetivo requer uma defesa mais enérgica da monitorização da exposição a EFT em populações pediátricas em alto risco, para proteger a saúde e bem-estar de crianças pertencentes a minorias étnicas com doença respiratória.

Financiamento O autor é financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Enfermagem, National Institutes of Health (NIH), número NR013486.

Conflito de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Não requerido.

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

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

Para citar Butz AM. *Thorax* 2018;73:1004–1005.

Aceite a 16 de julho de 2018

Publicado primeiro online a 26 de julho de 2018

► <http://dxdoi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211383>

Thorax 2018;73:1004–1005.
doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212071

REFERÊNCIAS

1. Neophytou AM, Oh SS, White MJ, et al. Secondhand smoke exposure and asthma outcomes among African-American and Latino children with asthma. *Thorax* 2018;73:1041–8.
2. World Health Organization (WHO). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017. Monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: World Health Organization, 2017.

3. Jeemon P, Agarwal S, Ramakrishnan L, et al. Validation of self-reported smoking status by measuring serum cotinine levels: an Indian perspective. *Natl Med J India* 2010;23:134–6.
4. Boyaci H, Etiler N, Duman C, et al. Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures. *Pediatr Int* 2006;48:382–9.
5. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health 2014.
6. Butz A, Bellin MH, Bollinger ME, et al. Salivary cotinine measurement for all children with persistent asthma: spit matters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:463–5.
7. Bernert JT, Harmon TL, Sosnoff CS, et al. Use of cotinine immunoassay test strips for preclassifying urine samples from smokers and nonsmokers prior to analysis by LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2005;29:814–8.
8. Benowitz NL, Bernert JT, Caraballo RS, et al. Optimal serum cotinine levels for distinguishing cigarette smokers and nonsmokers within different racial/ethnic groups in the United States between 1999 and 2004. *Am J Epidemiol* 2009;169:236–48.
9. Cope GE, Nayyar P, Holder R. Feedback from a point-of-care test for nicotine intake to reduce smoking during pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2003;40:674–9.
10. Higashida Y, Ohashi K. Reduction of tobacco smoke exposure for pregnant passive smokers using feedback of urinary cotinine test results. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1015–22.
11. Bernaards CM, Twisk JW, van Mechelen W, et al. Comparison between self-report and a dipstick method (NicCheck 1) to assess nicotine intake. *Eur Addict Res* 2004;10:163–7.
12. Cope GE, Wu HH, O'Donovan GV, O'Donovan MHJ, et al. A new point of care cotinine test for saliva to identify and monitor smoking habit. *Eur Respir J* 2012;40:496–7.
13. Barnfather KD, Cope GE, Chapple IL. Effect of incorporating a 10 minute point of care test for salivary nicotine metabolites into a general practice based smoking cessation programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:999.
14. Joseph A, Murphy S, Thomas J, et al. A pilot study of concurrent lead and cotinine screening for childhood tobacco smoke exposure: effect on parental smoking. *Am J Health Promot* 2014;28:316–20.
15. Winickoff JP, Tanski SE, McMillen RC, et al. Acceptability of testing children for tobacco-smoke exposure: a national parent survey. *Pediatrics* 2011;127:628–34.
16. Dempsey DA, Meyers MJ, Oh SS, et al. Determination of tobacco smoke exposure by plasma cotinine levels in infants and children attending urban public hospital clinics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:851–6.
17. Gentzke AS, Hyland A, Kiviniemi M, et al. Attitudes and experiences with secondhand smoke and smoke-free policies among subsidised and market-rate multiunit housing residents living in six diverse communities in the USA. *Tob Control* 2018;27:194–202.
18. Toebes B, Gispén ME, Been JV, et al. A missing voice: the human rights of children to a tobacco-free environment. *Tob Control* 2018;27:3–5.

é diferente!¹



no tratamento da Rinite Alérgica²

Referência: 1. Yanez A, et al. Allergy Rhinol. 2016; 7: 1-6. 2. RCM Avamys, Agosto 2017.

RCM disponível a pedido.

As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK.

©2018 empresas do grupo GSK ou sob licença.

Medicamento Sujeito a Receita Médica • Comparticipação: Escalão C • Regime Geral 37%, Regime Especial 52% Para mais informações e em caso de suspeita de acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o Departamento Médico da GlaxoSmithKline.

Telf.: +351 21 412 95 00

O representante local do titular de AIM de Avamys: GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos Lda. • N° Contr. 500 139 962 • Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque-Miraflores-1499-013 Algés • Portugal.

PRT/FF/0002/18(1) Data de preparação: Junho 2018

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATIVELAS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Avamys **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada pulverização contém 27,5 µg de furoato de fluticasona **FORMA FARMACÉUTICA** Suspensão para pulverização nasal **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Indicado em adultos, adolescentes e crianças (≥ 6 anos) no tratamento dos sintomas da rinite alérgica. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos e adolescentes (> 12 anos):** Dose inicial: duas pulverizações em cada narina 1 x dia (dose diária total, 110 µg). Uma vez obtido o controlo adequado dos sintomas, a redução da dose para uma pulverização em cada narina (dose total diária, 55 µg) poderá ser efetiva para manutenção. A dose deve ser titulada para a menor dose em que é mantido o controlo efetivo dos sintomas. **Crianças (6 a 11 anos):** Dose inicial: uma pulverização em cada narina 1 x dia (dose diária total, 55 µg). Os doentes que não respondam adequadamente a uma pulverização em cada narina 1 x dia poderão fazer duas pulverizações em cada narina 1 x dia. Uma vez obtido o controlo adequado dos sintomas, recomenda-se reduzir a dose para uma pulverização em cada narina 1 x dia. O início de ação foi observado 8h após administração inicial. Podem ser necessários vários dias de tratamento para obter o máximo benefício e o doente deve ser informado que os seus sintomas melhorarão com um uso contínuo e regular. A duração do tratamento deve restringir-se ao período correspondente ao da exposição aos alérgenos. **Crianças (<6 anos):** A segurança e eficácia não foram ainda estabelecidas. **Doentes idosos, Compromisso renal, Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose. **Modo de administração:** Uso nasal. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Efeitos sistémicos dos corticosteroides: Podem ocorrer, particularmente se são prescritas doses elevadas por períodos de tempo prolongados. O tratamento com doses de corticosteroides nasais superiores às recomendadas pode resultar em depressão da função suprarrenal clinicamente significativa. Se houver evidência de utilização de doses superiores às recomendadas, então deverá considerar-se a administração adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia eletiva. A dose de 110 µg de furoato de fluticasona 1 x dia não foi associada à supressão do eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal nos adultos, adolescentes ou crianças. A dose de furoato de fluticasona intranasal deve ser reduzida para a dose mais baixa para a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas da rinite. A sobrecarga sistémica total de corticosteroides deve ser considerada sempre que outras formas de terapêutica corticosteroide sejam prescritas concomitantemente. Se houver razão para suspeitar de compromisso da função suprarrenal, deve tomar-se precaução ao transferir um doente sob tratamento com esteroides sistémicos para furoato de fluticasona. **Perturbações visuais:** Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tóxico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou

outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos. **Atraso no crescimento:** Foi notificado atraso no crescimento em crianças tratadas com corticosteroides nasais nas doses autorizadas. As crianças devem manter a dose eficaz mais baixa possível que permita o controlo adequado dos sintomas. Recomenda-se monitorização regular do crescimento das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides nasais. Se o crescimento for retardado, a terapêutica deve ser revista com o objetivo de reduzir a dose de corticosteroide nasal, para a dose mais baixa para a qual é mantido o controlo efetivo dos sintomas. Considerar referir o doente a um pediatra. **Doentes a tomar ritonavir:** Não se recomenda a administração concomitante com ritonavir devido ao risco de aumento de exposição sistémica do furoato de fluticasona. **Doentes com compromisso hepático:** Avamys é submetido a um extenso efeito metabólico de primeira passagem, pelo que é provável que a exposição sistémica do furoato de fluticasona intranasal seja aumentada em doentes com doença hepática grave podendo resultar numa maior frequência de efeitos adversos sistémicos. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas são epistaxe, ulceração nasal e cefaleia. **Doenças do sistema imunitário:** Raros: Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, agiódema, erupção e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** Frequentes: Cefaleias. **Afeções oculares:** Desconhecido: Alterações oculares transitórias, visão turva. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Muito frequentes: Epistaxe*; Frequentes: Ulceração nasal; Pouco frequentes: Rinalgia, desconforto nasal (ardor nasal, irritação nasal e fossas nasais doridas), secura nasal; Muito raros: Perfuração do septo nasal. **Afeções Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos (Crianças):** Desconhecido: Atraso do crescimento. *A epistaxe foi geralmente ligeira a moderada na intensidade. Em adultos e adolescentes, a incidência de epistaxe foi maior na utilização de longa duração (mais de 6 semanas) que na utilização de curta duração (até 6 semanas). Nos estudos clínicos pediátricos com duração até 12 semanas, a incidência de epistaxe foi semelhante entre doentes a receber furoato de fluticasona e doentes a receber placebo. **População Pediátrica:** A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas observadas é semelhante ao observado na população adulta. **TITULAR DA AIM** Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** agosto 2017. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500.

DPOC no trabalho: as exposições já não são como no passado, mas continuam a ter importância

Dick Heederik,¹ David M Mannino^{2,3}

Este conhecimento comum atual sobre o papel das exposições ocupacionais no desenvolvimento de DPOC não esteve isento de controvérsia, tendo passado a ser geralmente aceite há menos de duas décadas.¹ Tal deve-se ao facto de a causa dominante da DPOC em países de alto rendimento ser o tabagismo. Apesar da plausibilidade biológica de outros agentes inalados estarem causalmente implicados, o papel do fumo do tabaco foi o único aceite como causa de DPOC, em meados da década de 80 do século XX.^{2, 3} Nessa altura, a doença pulmonar não maligna crónica, caracterizada por limitação do fluxo de ar, tornou-se mais frequente em estudos populacionais ocupacionais, dado a incidência de tuberculose e pneumoconiose estar a diminuir nas principais indústrias pesadas (minas, fundições). Contudo, não era comumente aceite que as poeiras e fumos ocupacionais pudessem ser uma causa deste grupo de doenças, pelo facto de a doença respiratória obstrutiva ser uma doença multifatorial, fortemente associada a fatores não ocupacionais. Em resultado disto, verificou-se, na altura, um acalorado debate na literatura quanto ao papel das exposições ocupacionais na patologia que atualmente designamos por DPOC. No caso dos trabalhadores de minas de carvão, talvez o grupo ocupacional mais bem estudado na altura, alguns argumentavam que as limitações do fluxo de ar eram em pequeno grau e insuficientes para afetar a função pulmonar e incapacitar o trabalhador, a menos que ele também fosse fumador.⁴⁻⁶ Outros discordaram e argumentaram que uma diminuição clinicamente relevante da função pulmonar podia resultar de uma exposição, ao longo da vida, a poeiras das minas de carvão.^{2,3} Alguns sugeriram que o declínio da função pulmonar decorrente da exposição ao pó de carvão podia ter a mesma magnitude que a resultante do tabagismo.⁷⁻⁹

Na década de 80 do século XX, considerava-se que muitos outros fatores con-

tribuíam para a controvérsia em torno da relação entre exposição ocupacional e DPOC. Por exemplo, a ausência de estudos longitudinais, o foco em estudos baseados na mão de obra, a escassez de técnicas estatísticas e epidemiológicas para o ajuste para tabagismo e outros confundidores e a presença de outras doenças pulmonares (tuberculose, pneumoconiose) complicaram a nossa compreensão da relação entre exposições ocupacionais e DPOC.¹⁰ O surgimento de estudos de populações abertas, que se acreditava serem menos sensíveis aos efeitos dos trabalhadores saudáveis, e a disponibilidade de estudos longitudinais melhoraram a nossa compreensão do papel das exposições ocupacionais.¹ Um fator importante desde a década de 80 do século XX foi o facto de terem sido iniciados vários estudos na população geral. Inicialmente, estes estudos centraram-se em diferenças entre operários e trabalhadores administrativos, ou categorizações simples de funções pela presença de uma exposição ocupacional a poeiras, fumos ou gases. Mais tarde, a avaliação da exposição tornou-se mais sofisticada, utilizando matrizes de exposição profissional. O Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia constitui um enorme esforço de investigação, combinando dados de diferentes países que foram recolhidos utilizando um protocolo comum. O artigo original de Lytras *et al* é um produto deste trabalho e descreve resultados da análise de 20 anos de seguimento, numa população compreendendo > 3300 indivíduos estudados em 24 centros de 12 países europeus.¹¹ Neste estudo, a incidência de DPOC foi definida fisiologicamente. Os autores utilizaram testes de função pulmonar pós-broncodilatador, baseados no limite inferior do normal, resultando em 1,4 casos por 1000 pessoas-anos de seguimento. A incidência de DPOC foi associada a exposições ocupacionais na linha basal e durante o seguimento, utilizando uma Matriz de Exposição Profissional. Estatisticamente, a incidência de DPOC revelou estar significativamente associada à exposição a poeiras biológicas, gases, fumos e pesticidas. Os autores utilizaram uma abordagem analítica bastante conservadora, excluindo os indivíduos que revelaram obstrução na linha basal com base na espirometria pré-broncodilatador, excluindo os indivíduos com asma na linha basal e classificando os indivíduos com base na espirometria pós-broncodilatador no

seguimento. Daqui resultou que 89/3343 (2,7%) dos indivíduos desenvolveram DPOC durante o seguimento. A utilização de uma abordagem mais inclusiva (sem exclusão de indivíduos com asma na linha basal e utilizando a função pulmonar pré-broncodilatador para classificar os indivíduos no seguimento) mais do que duplicou a incidência de DPOC no período estudado para 5,8% (318/3776; quadro suplementar 10). Contudo, esta abordagem mais sensível reduziu a capacidade para determinar os efeitos das várias exposições ocupacionais. O risco atribuível global foi de 20%. Assim, os resultados sugerem que, sem estas exposições ocupacionais, 20% dos casos de DPOC não teria ocorrido. Foi estimado que a fração de fatores ocupacionais atribuível à população em relação ao impacto da morbilidade da DPOC variava entre 15 e 20%, podendo atingir um valor de 40% entre não fumadores.¹² Portanto, este estudo é consistente com as estimativas anteriores. Na Europa, utilizando os riscos atribuíveis previamente mencionados, foi estimado que um total de 39 300 mortes ocorridas no ano de 2000 tinham tido a contribuição material de exposições ocupacionais inaladas, como poeiras e fumos.¹³

A interpretação destas associações deve ser cautelosa. As diferentes exposições ocupacionais por vezes estão fortemente correlacionadas e o estudo é demasiado pequeno para se ter a certeza de que as associações são resultado de uma única exposição ocupacional. Como exemplo, no caso dos pesticidas, foi feita uma distinção entre herbicidas, inseticidas e fungicidas. Contudo, as correlações entre estas três categorias de exposição eram relativamente elevadas e as associações entre estas três categorias e a incidência de DPOC revelaram estimativas pontuais bastante semelhantes, pelo que não podem ser obtidas quaisquer conclusões significativas a partir desta subanálise. Apesar deste aviso, os autores verificaram que as poeiras biológicas estavam mais fortemente associadas à incidência de DPOC e apresentavam o maior risco atribuível à população de 10,5%. O risco atribuível de exposição a gases e fumos era ligeiramente mais baixo (9,2%), sendo o menor no caso dos pesticidas (4,4%). Infelizmente, os agentes biológicos não foram adicionalmente distinguidos em diferentes categorias etiológicas (poeiras orgânicas, (endo)toxinas e alérgenos) e as funções laborais envolvidas na exposição biológica não foram apresentadas, pelo que continua por esclarecer quais as exposições biológicas especificamente envolvidas. Embora não seja nova a observação de que os agentes biológicos podem estar associados à incidência de DPOC, existem poucas

¹Institute for Risk Assessment Sciences, Division of Environmental Epidemiology, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

²Department of Medicine, University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky, USA

³Medical Affairs, GlaxoSmithKline, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Correspondência para Dr Dick Heederik, Institute for Risk Assessment Sciences, Division of Environmental Epidemiology, University of Utrecht, Utrecht NL-3508 TD, The Netherlands; d.heederik@uu.nl

informações disponíveis sobre a DPOC, as poeiras biológicas e as funções laborais que estavam envolvidas na exposição a poeiras biológicas. É sabido que as endotoxinas causam enfisema em modelos animais.¹⁴ Algumas poeiras biológicas, como as endotoxinas, foram explicitamente associadas a um declínio acelerado da função pulmonar em trabalhadores de algodão e criadores de gado,¹⁵⁻¹⁷ mas continua a ser controverso se este declínio acelerado é indicativo de DPOC noutros fenótipos respiratórios, como a asma não alérgica.¹⁸ Os pesticidas foram associados a doença respiratória, em particular no caso da asma. No estudo *US Agricultural Health* (Saúde Agropecuária nos EUA), a exposição a pesticidas foi associada a sintomas de bronquite crónica, também em mulheres não fumadoras.^{19, 20} Infelizmente, não estão disponíveis dados sobre a função pulmonar neste grande inquérito da população agrícola. Por conseguinte, este achado não pode ser facilmente interpretado face aos antecedentes de evidências disponíveis na literatura. Os achados mencionados neste artigo sobre o Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECHRS, do inglês *European Community Respiratory Health Survey*) requerem seguimento e uma avaliação mais aprofundada.

Justifica-se a replicação por estudos independentes. Uma observação que também é importante, e complica futuros estudos, é o facto de as exposições ocupacionais ocorrerem de uma forma mais difusa do que no passado, quando se verificavam em algumas das grandes indústrias básicas, com grandes populações em risco. Agora, a população exposta em risco está, muitas vezes, envolvida em indústrias de serviços, com diferentes processos, e a exposição já não é claramente determinada pela função laboral desempenhada. Tal requer abordagens mais refinadas para a avaliação da exposição.

Contribuições Ambos os autores contribuíram para a redação e edição deste editorial.

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

Conflito de interesses A DMM é uma funcionária e acionista da GlaxoSmithKline. DH não tem conflitos de interesse para declarar.

Consentimento do doente Não requerido.

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

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

Para citar Heederik D, Mannino DM. *Thorax* 2018;73:997-998.

Aceite a 4 de junho de 2018

Publicado primeiro online a 19 de junho de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211158>
Thorax 2018;73:997-998.
 doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211661

REFERÊNCIAS

- Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-97.
- Becklake MR. Chronic airflow limitation: its relationship to work in dusty occupations. *Chest* 1985;88:608-17.
- Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S85-91.
- Occupation and bronchitis. *Lancet*. 1980;1:235-6.
- Abrams HK. Aggravation of lung disease. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:487-93.
- Morgan WK, dust O. disability, and death. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:639-41.
- Elmes PC. Relative importance of cigarette smoking in occupational lung disease. *Br J Ind Med* 1981;38:1-13.
- Seaton A. Coal and the lung. *Thorax* 1983;38:241-3.
- Marine WM, Gurr D, Jacobsen M. Clinically important respiratory effects of dust exposure and smoking in British coal miners. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:106-12.
- Simpson CR, Hippisley-Cox J, Sheikh A. Trends in the epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in England: a national study of 51 804 patients. *Br J Gen Pract* 2010;60:277-84.
- Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018;73:1008-15.
- Occupation BPD and COPD: a brief review. *J Asthma* 2012;49:2-4.
- Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of non-malignant respiratory disease due to occupational airborne exposures. *Am J Ind Med* 2005;48:432-45.
- Shapiro SD. Animal models for COPD. *Chest* 2000;117:223S-7.
- Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, et al. Longitudinal changes in bronchial responsiveness associated with swine confinement dust exposure. *Chest* 2000;117:1488-95.
- Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, et al. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:15-18.
- Wang XR, Zhang HX, Sun BX, et al. A 20-year followup study on chronic respiratory effects of exposure to cotton dust. *Eur Respir J* 2005;26:881-6.
- Eduard W, Douwes J, Omenaas E, et al. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax* 2004;59:381-6.
- Hoppin JA, Valcin M, Henneberger PK, et al. Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the Agricultural Health Study. *Am J Ind Med* 2007;50:969-79.
- Valcin M, Henneberger PK, Kullman GJ, et al. Chronic bronchitis among nonsmoking farm women in the agricultural health study. *J Occup Environ Med* 2007;49:574-83.



NOVA FORMULAÇÃO COM EFEITO PÓS-MUCOATIVO SUSTENTADO⁽¹⁾



Pulmiben® Lisina

Carbocisteína,
lisinato mono-hidratado



1
SAQUETA
DIA*

NA
SEM
SÓDIO

SEM
LACTOSE

SEM
AÇÚCAR

SABOR A
LARANJA

40 saquetas

AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS



GRUPO ITALFARMACO

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

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 no 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 antitussígenos, 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, dispnéia. Muito raros: hemorragia digestiva. Erupções relacionadas com a dose do medicamento, casos isolados de dermatite bolhosa tais como Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. 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 Pedrosa, 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;55:353-358.

*Posologia de adultos e adolescentes

5^{as} Jornadas GRESP



RESPIRAR COM QUALIDADE

Centro de Congressos da Portugal Telecom, Parque das Nações, Lisboa

7 e 8 de Junho
Lisboa 2019



Grupo de Doenças Respiratórias
Medicina Geral e Familiar



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE
MEDICINA GERAL E FAMILIAR

ARTIGO ORIGINAL

Reatividade das vias aéreas a metacolina e incidência de DPOC: um estudo de coorte prospectivo internacional

Alessandro Marcon,¹ Francesca Locatelli,¹ Dirk Keidel,^{2,3} Anna B Beckmeyer-Borowko,^{2,3} Isa Cerveri,⁴ Shyamali C Dharmage,⁵ Elaine Fuentes,^{6,7,8} Judith Garcia-Aymerich,^{6,7,8} Joachim Heinrich,^{9,10} Medea Imboden,^{2,3} Christer Janson,¹¹ Ane Johannessen,¹² Bénédicte Leynaert,¹³ Silvia Pascual Erquicia,¹⁴ Giancarlo Pesce,¹ Emmanuel Schaffner,^{2,3} Cecilie Svanes,^{12,15} Isabel Urrutia,¹⁴ Deborah Jarvis,^{16,17} Nicole M Probst-Hensch,^{2,3} Simone Accordini,¹ em nome do estudo *Ageing Lungs in European Cohorts* (ALEC)

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2017-211289>).

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

Correspondência para

Dr Alessandro Marcon, Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona 37134, Italy; alessandro.marcon@univr.it

Recebido a 14 de novembro de 2017

Revisto a 26 de março de 2018

Aceite a 3 de abril de 2018

Publicado primeiro online a 2 de maio de 2018

RESUMO

Contexto Tem sido debatido, mas continua por esclarecer, se a maior reatividade das vias aéreas permite prever a DPOC. O reconhecimento desta ligação pode ajudar na identificação dos indivíduos em risco.

Objetivo Estudamos prospectivamente se a reatividade das vias aéreas está associada ao risco de desenvolvimento de DPOC.

Métodos Agrupamos dados de dois estudos de coorte multicêntricos que recolheram dados em três pontos temporais utilizando métodos semelhantes (Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia e Estudo de Coorte Suíço Sobre a Poluição Atmosférica e Doenças Pulmonares e Cardíacas em Adultos). Classificamos os indivíduos (mediana de idades de 37 anos, 1.º–3.º quartis: 29–44 anos) em função do seu nível de reatividade das vias aéreas utilizando quintis do declive de resposta à dose de metacolina aquando do primeiro exame (1991–1994). Em seguida, excluimos os indivíduos com obstrução das vias aéreas aquando do segundo exame (1999–2003) e analisamos a incidência de DPOC (FEV₁ pós-broncodilatador/FVC abaixo do limite inferior do normal) aquando do terceiro exame (2010–2014) como uma função da reatividade, ajustando para sexo, idade, grau de instrução, índice de massa corporal, antecedentes de asma, tabagismo, exposições ocupacionais e indicadores de calibre das vias aéreas.

Resultados Observámos 108 novos casos de DPOC entre 4205 indivíduos durante um período mediano de 9 anos, comparativamente com o grupo com menos resposta (taxa de incidência de 0,6 por 1000/ano), rácios de taxas de incidência ajustadas de DPOC variando de 1,79 (IC de 95%, 0,52 a 6,13) a 8,91 (IC de 95%, 3,67 a 21,66) para aumento da reatividade das vias aéreas. Foram observadas associações de resposta à dose semelhantes entre fumadores e não fumadores, e foram encontradas associações mais fortes entre indivíduos sem antecedentes de asma ou de sintomas semelhantes aos da asma.

Conclusões O nosso estudo sugere que o aumento da reatividade das vias aéreas constitui um fator de risco independente para a DPOC. A investigação adicional deve clarificar se o tratamento precoce em doentes com alta reatividade pode abrandar a progressão da doença.

INTRODUÇÃO

A reatividade das vias aéreas consiste na capacidade das vias aéreas para se estreitarem quando submetidas a temperaturas frias, aeroalergénios ou outros estímulos nocivos.^{1,2} Na prática clínica, é frequentemente avaliada através da medição da diminuição relativa do FEV₁ após administração de um agente constritor, como a metacolina.³

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A reatividade das vias aéreas constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de DPOC na população geral?

Que conclusão foi alcançada?

► Os adultos jovens com elevada reatividade das vias aéreas apresentam um maior risco de desenvolvimento de DPOC mais tarde na vida.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo analisou a incidência de DPOC, definida utilizando dados de função pulmonar pós-broncodilatador, em amostras populacionais de grandes dimensões seguidas prospectivamente ao longo de um período de 20 anos.

As medições da reatividade das vias aéreas são úteis no diagnóstico da asma, pois a maioria dos doentes apresenta uma reação anormal a irritantes das vias aéreas. A alta reatividade constitui igualmente um traço comum entre doentes com DPOC.⁴ Está associada a um declínio acelerado da função pulmonar em fumadores com DPOC precoce,⁵ e permite prever a progressão da doença, pior prognóstico e mortalidade na DPOC, mesmo entre pessoas que nunca fumaram ao longo da vida.^{6,7} Apesar de tudo, a contribuição da presença e da gravidade da reatividade das vias aéreas para a etiologia da DPOC continua por esclarecer.^{4,8,9} Reconhecer o sentido da associação entre a reatividade das vias aéreas e a DPOC pode ajudar a perceber melhor a fisiopatologia da doença e, eventualmente, a identificar um marcador clínico de risco ou de progressão da doença. É aceite que, à medida que as vias aéreas estreitam, tornam-se mais responsivas a irritantes e broncoconstritores, e que isto se deve, pelo menos em parte, à alteração da geometria das vias aéreas. Por este motivo, foi assumido durante muito tempo que, em indivíduos com DPOC, a reatividade das vias aéreas é uma consequência das alterações estruturais e funcionais relacionadas com a doença.^{8,10} Evidências posteriores sugeriram que a elevada reatividade pode preceder o declínio da função pulmonar e a obstrução das vias aéreas, e que reflete o processo inflamatório subjacente.^{8,11–14} Tanto quanto sabemos, apenas um estudo baseado

Para citar: Marcon A, Locatelli F, Keidel D, et al. Thorax 2018;73:825–832.

na população¹⁵ avaliou a relação entre a reactividade das vias aéreas e a incidência de DPOC prospectivamente, utilizando espirometria pós-broncodilatador (BD), tal como recomendado para o diagnóstico nas *guidelines* clínicas.¹⁶

Neste estudo de coorte prospetivo, levado a cabo no âmbito do projeto *Ageing Lungs in European Cohorts* (Envelhecimento Pulmonar em Coortes Europeias) (<https://www.alecstudy.org/>), procurámos avaliar se a maior reactividade das vias aéreas constitui um fator de risco para a DPOC. Utilizámos os dados recolhidos em dois estudos multicêntricos, baseados na população, de grandes dimensões, que partilham métodos semelhantes e um desenho longitudinal comum, com informações recolhidas em três pontos temporais: o Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECRHS, do inglês *European Community Respiratory Health Survey*) e o Estudo de Coorte Suíço Sobre a Poluição Atmosférica e Doenças Pulmonares e Cardíacas em Adultos (SAPALDIA, do inglês *Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults*).

MÉTODOS

População do estudo

O ECRHS é um estudo de coorte internacional envolvendo indivíduos da população geral com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos aquando da inscrição em 1991–1993.¹⁷ Aquando do primeiro exame, uma amostra aleatória de 20% dos participantes num rastreio postal participou numa avaliação clínica. Os indivíduos foram seguidos em 1999–2002 (segundo exame)¹⁸ e 2010–2013 (terceiro exame) (www.ecrhs.org). O SAPALDIA é um estudo suíço de coorte, baseado na população e multicêntrico. Aquando do primeiro exame em 1991, foram examinadas amostras aleatórias de indivíduos dos 18 aos 60 anos.¹⁹ Os indivíduos foram seguidos em 2001–2003 (segundo exame)²⁰ e 2010–2011 (terceiro exame) (<http://www.sapaldia.ch/en/>). Foi obtida aprovação ética por todos os centros envolvidos em ambos os estudos junto das comissões de ética adequadas, bem como o consentimento informado por escrito por parte dos participantes. Apenas foram considerados para as análises os centros que participaram em todos os três exames.

Medições clínicas

Em cada ponto temporal, foram recolhidas informações sobre a saúde e o estilo de vida dos participantes, através de entrevistas pessoais detalhadas, tendo sido realizados exames de espirometria pré-BD. Os indivíduos foram aconselhados a evitar a utilização de um agonista β_2 ou inalador anticolinérgico nas 4 horas anteriores ao teste ou medicação oral (agonista β_2 , teofilina ou antimuscarínicos) nas 8 horas anteriores ao teste. O FEV₁ máximo e a FVC máxima de, pelo menos, duas manobras tecnicamente satisfatórias, foram medidos de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Americana) para repetibilidade.²¹ Aquando do terceiro exame, a função pulmonar pós-BD utilizando 200 μ g de salbutamol também foi medida em todos os centros, à exceção dos centros de Verona e Turim (centros ECRHS). Aquando do primeiro e do segundo exame, foram utilizados espirómetros Biomedin ou SensorMedics na maioria dos centros, tendo sido utilizados espirómetros NDD EasyOne em quase todos os centros aquando do terceiro exame (quadro suplementar E1 disponível *online*). No estudo SAPALDIA, que utilizou espirómetros SensorMedics no primeiro e segundo exames e NDD EasyOne aquando do terceiro exame, foram utilizados dados da função pulmonar corrigidos para alteração no espirómetro utilizado.²² O limite inferior do normal (LIN) para o rácio FEV₁/FVC foi calculado utilizando as equações de referência de Quanjer *et al.*²³

No segundo exame foram medidos os níveis séricos de IgE total e específica para ácaros do pó doméstico, pelo de gato e pólenes de gramíneas. A sensibilização a alérgenos foi considerada presente quando os níveis de IgE específica para, pelo menos, um alérgeno eram superiores a 0,35 kU/L.

Testes de provocação das vias aéreas

Os testes de provocação com metacolina foram realizados em ambos os estudos aquando do primeiro e do segundo exame de acordo com um protocolo semelhante, que incluía uma formação padronizada para os investigadores que trabalhavam diretamente no terreno e a

calibração mensal dos nebulizadores.^{2,19} Resumidamente, os indivíduos com um FEV₁ superior a 70% do previsto e superior a 1,5 l foram convidados a realizar testes de provocação, a menos que indicassem sofrer de doença cardíaca, epilepsia, estivessem grávidas, a amamentar ou a tomar um bloqueador beta. Após uma manobra de controlo do FEV₁ após inalação de diluente de solução salina, foi administrado cloreto de metacolina através de um dosímetro de aerossol Mefar a níveis progressivos. O FEV₁ foi registado 2 minutos após cada inalação e, na ausência de uma queda de 20% do FEV₁ relativamente ao valor de controlo, a dose seguinte era administrada até ser atingida uma dose cumulativa de 2 mg (8,37 μ mol), exceto nos centros do ECRHS de Barcelona, Albacete, Oviedo, Huelva (Espanha), Ipswich e Norwich (Reino Unido), nos quais a dose máxima foi de 1 mg.² De modo a obter indicadores comparáveis de reactividade entre os vários centros, excluímos estes centros das análises.

Em cada ponto temporal (primeiro e segundo exames), calculámos um declive de resposta à dose para cada indivíduo, o qual é doravante denominado «declive», de acordo com o método de «dois pontos» de O'Connor *et al.*²⁴ O declive de dois pontos já estava disponível para o estudo SAPALDIA, e utilizámos o mesmo método no estudo ECRHS para maior consistência. O declive foi definido como correspondendo ao rácio entre o declínio percentual do FEV₁ em relação ao valor de controlo e a dose cumulativa total de metacolina ($\% \times \mu\text{mol}^{-1}$). Tal como sucedeu anteriormente de forma a evitar declives negativos, o valor de controlo foi substituído por um FEV₁ em todos os níveis testados quando o FEV₁ de controlo não correspondia ao FEV₁ máximo.²⁵

Desenho da análise

Na análise principal, utilizámos o declive medido aquando do primeiro exame, categorizado por quintis da distribuição, tal como feito anteriormente,¹⁴ como o principal indicador de reactividade das vias aéreas, excluídos os indivíduos com um rácio FEV₁/FVC pré-BD abaixo do LIN aquando do segundo exame e, em seguida, avaliámos os parâmetros de avaliação durante o período entre o segundo e o terceiro exames (o período de seguimento) (figura 1). Adotámos este desenho de modo a minimizar a causalidade inversa (ou seja, a obstrução das vias aéreas causadora de um aumento da reactividade das vias aéreas) através da remoção, no início do período de seguimento, dos indivíduos com obstrução das vias aéreas, os quais podiam ter uma forma precoce de DPOC que ainda não era evidente aquando dos testes de provocação.

Definições dos parâmetros de avaliação

O principal parâmetro de avaliação era a incidência de DPOC_{LIN} definida espirometricamente como um FEV₁/FVC pós-BD < LIN aquando do terceiro exame (após exclusão dos indivíduos com um rácio FEV₁/FVC pré-BD < LIN aquando do segundo exame). Os parâmetros de avaliação adicionais foram o declínio absoluto do FEV₁ ($\Delta\text{FEV}_{1\text{L}}$) e a alteração percentual do FEV₁ relativamente ao valor na linha basal ($\Delta\text{FEV}_{1\%}$) entre o segundo e o terceiro exames, calculados utilizando a função pulmonar pré-BD (a espirometria pós-BD não estava disponível aquando do segundo exame), da seguinte forma:

1. $\Delta\text{FEV}_{1\text{L}}$ (ml/ano) = (FEV₁ aquando do 2.º exame – FEV₁ aquando do 3.º exame)/tempo;
2. $\Delta\text{FEV}_{1\%}$ (%/ano) = $100 \times [(\text{FEV}_{1\text{L}}$ aquando do 2.º exame – FEV_{1\text{L}} aquando do 3.º exame)/FEV₁ aquando do 2.º exame]/tempo.}

Potenciais confundidores

As análises multivariáveis foram ajustadas para sexo; grau de instrução (baixo, se concluída antes dos 16 anos); FEV₁ previsto aquando do teste de provocação (de modo a ter em conta a deposição diferencial de metacolina nos pulmões de acordo com o calibre das vias aéreas)²⁶; idade e índice de massa corporal (IMC, calculado dividindo o peso (kg) pela altura (m) ao quadrado) aquando do segundo exame (média centrada); antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma (relato de asma ao longo da vida; ou relato de pieira/assobio sem constipação ou despertar devido a crise de asma ou falta de ar nos últimos 12 meses) aquando do segundo e terceiro exames; antecedentes de tabagismo ativo ao longo da vida (codificado como «não fumador» em ambos os exames, «ex-fumador» em ambos os exames, «fumador» aquando do último exame

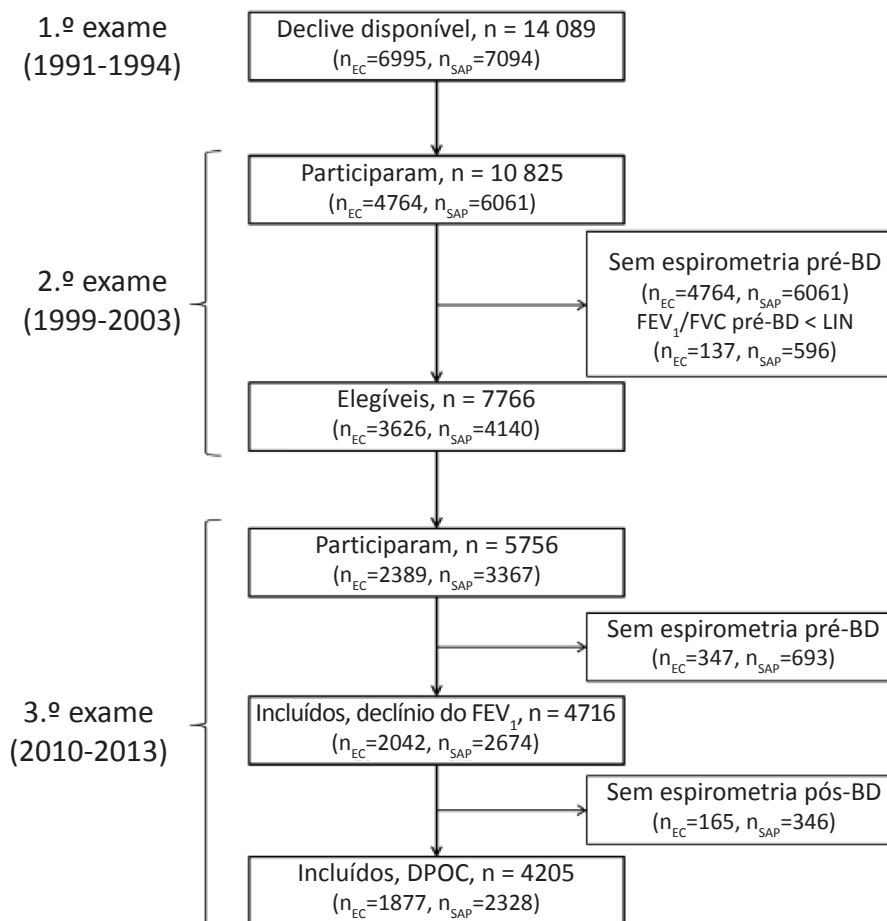


Figura 1 Número de indivíduos incluídos nas análises realizadas por estudo. BD, broncodilatador; EC, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia; LIN, limite inferior do normal; SAP, Estudo de Coorte Suíço Sobre a Poluição Atmosférica e Doenças Pulmonares e Cardíacas em Adultos.

com < 28 maços-ano (a mediana), «fumador» aquando do último exame com ≥ 28 maços-ano, desistente), antecedentes de tabagismo passivo e exposição ocupacional a vapores, poeiras, gases ou fumos aquando do segundo ou do terceiro exame (ambos codificados como «nunca exposto», «exposto apenas num exame» ou «exposto em ambos os exames»). O IMC² aquando do segundo exame e a ΔIMC (alteração do IMC entre o segundo e o terceiro exames dividida pelo tempo) também foram incluídos na análise do declínio do FEV₁.²⁷

Análise estatística

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o *software* STATA, V.14.2 (StataCorp, College Station, Texas, EUA). Realizámos análises conjuntas dos dados ECRHS e SAPALDIA, uma vez que o número de casos de DPOC_{LIN} era pequeno e não existia heterogeneidade entre estudos (a qual foi testada utilizando testes de Wald em termos de interação entre declive e estudo). Todas as análises conjuntas foram ajustadas para estudo (ECRHS *versus* SAPALDIA). Relatámos também os resultados da análise principal estratificados por estudo. A incidência de DPOC foi analisada utilizando modelos de regressão de Poisson com logaritmo de pessoa-anos em risco como o desvio. O centro foi considerado como constituindo um fator de agrupamento e foram utilizados erros padrão sólidos por agrupamento (a modelação multinível não era viável devido à escassez de dados). A ΔFEV₁ e ΔFEV₁% foram analisadas através de modelos de regressão linear de dois níveis, com uma ordenada aleatória para centro (o que melhorou significativamente a adaptação do modelo de acordo com os testes de rácio de verosimilhança). Os dados em falta foram eliminados das listas.

Avaliámos a modificação do efeito por antecedentes de tabagismo ativo (participantes que nunca fumaram ao longo da vida: n = 1839 *versus* participantes que fumaram alguma vez: n = 2216), antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma (ausentes: n = 3223 *versus* presentes: n = 969) e sexo, utilizando análises estratificadas e testando termos de interação através de testes de Wald.

Análises de sensibilidade

1. Parâmetros de avaliação

Analisámos a incidência de:

- 1.1. DPOC_{clínica}, definida como correspondendo a uma combinação de rácio FEV₁/FVC pós-BD < LIN com, pelo menos, um indicador-chave de DPOC identificado de acordo com as *guidelines* GOLD¹⁶: (a) antecedentes de sintomas (dispneia, tosse crónica/produção de expectoração); (b) antecedentes de tabagismo (≥ 10 maços-ano) ou exposições ocupacionais; (c) antecedentes familiares de DPOC com fatores de risco no início da vida (consultar suplemento disponível *online*);
- 1.2. DPOC_{0,70}, definida espirometricamente como correspondendo a um rácio FEV₁/FVC pós-BD < 0,70 aquando do terceiro exame (após exclusão dos indivíduos com um rácio FEV₁/FVC pré-BD < 0,70 aquando do segundo exame).¹⁵

Replicámos a análise principal de DPOC_{LIN}:

2. Reactividade das vias aéreas

- 2.1. Analisando o declive médio entre o primeiro e o segundo exame;
- 2.2. Analisando o declive dos «mínimos quadrados» aquando do primeiro exame, disponíveis para o estudo ECRHS² (consultar suplemento disponível *online*).

3. Medicação

- 3.1. Excluindo os indivíduos que tinham utilizado inaladores nas 12 horas anteriores a qualquer exame (41 no ECRHS e 42 no SAPALDIA);
- 3.2. Ajustando adicionalmente para utilização atual de medicação inalada/oral para a asma aquando do primeiro exame (inaladores, aerossóis ou comprimidos para a asma) na análise dos indivíduos com asma/sintomas semelhantes aos da asma.

4. Variáveis de ajustamento

- 4.1. Ajustando para o FEV₁ medido (o qual substituiu o FEV₁ previsto como um indicador de calibre das vias aéreas);
- 4.2. Ajustando novamente, *em modelos separados*, para tabagismo passivo na infância, infeções respiratórias graves até aos 5 anos de idade (fatores de risco de DPOC no início de vida), IgE sérica total elevada (> 100 kU/l) e sensibilização alérgica (indicadores de atopia).

RESULTADOS

Globalmente, estavam disponíveis dados relativos a indivíduos de 25 centros localizados em 10 países. Entre os 14 089 indivíduos com o declive disponível aquando do primeiro exame (mediana de idades de 37 anos; 1.º, 3.º quartis (Q1, Q3): 29, 44 anos), 10 825 indivíduos participaram no segundo exame (figura 1). Os participantes tinham uma mediana de idades superior (38 *versus* 34 anos, $P < 0,001$), maior probabilidade de serem mulheres (49,4 *versus* 46,4%, $P = 0,002$) e menor probabilidade de serem fumadores atuais (32,4 *versus* 41,7%, $P < 0,001$) e terem asma (7,2 *versus* 8,7%, $P = 0,004$). Destes, 2326 foram excluídos porque não apresentavam quaisquer dados relativos à função pulmonar e 733 indivíduos (declive mediano de 1,88, Q1–Q3: 1,11–5,78) foram excluídos por revelarem obstrução das vias aéreas (rácio FEV_1/FVC pré-BD $< LIN$) aquando do segundo exame.

Dos restantes 7766 indivíduos elegíveis, 5756 (74%) participaram no terceiro exame, e 4716 foram submetidos à medição da função pulmonar e incluídos na análise do declínio do FEV_1 (figura 1). A mediana do tempo de seguimento foi de 9 (Q1, Q3: 8, 11) anos. A distribuição do declive revelou-se semelhante entre o ECRHS e o SAPALDIA: as medianas (Q1–Q3) foram de 0,9 (0,5–1,7) e 0,9 (0,5–1,5)% de μmol^{-1} , respetivamente ($P=0,27$). Aquando do segundo exame, os indivíduos do ECRHS ($n = 2042$) e do SAPALDIA ($n = 2674$) tinham uma mediana de idades de 44 (Q1, Q3: 37, 49) anos e 50 (Q1, Q3: 41, 58) anos, respetivamente. Comparativamente com os indivíduos excluídos da análise, os indivíduos incluídos eram mais jovens e menos propensos a terem um baixo grau de instrução, serem fumadores atuais, relatarem exposições ocupacionais e terem asma (quadro 1).

Reactividade das vias aéreas e declínio do FEV_1

O FEV_1 na linha basal variava entre 3,77 l e 3,22 l nos indivíduos com a menor reactividade das vias aéreas, respetivamente ($P<0,001$) (quadro 2). A ΔFEV_1 não variou em função do declive ($P = 0,20$), enquanto a ΔFEV_1 % média variou entre 1,04 e 1,17%/ano ($P < 0,001$), indicando um declínio acelerado do FEV_1 para um aumento da reactividade em relação ao valor verificado na linha basal, mas não em termos absolutos. As análises ajustadas revelaram resultados consistentes (quadro suplementar E2 disponível *online*).

Reactividade das vias aéreas e DPOC

Depois de excluídos os centros nos quais a espirometria pós-BD não foi realizada (Verona e Turim), 4205 indivíduos foram incluídos na análise da incidência de $DPOC_{LIN}$ (figura 1). A resposta a BD média $\pm DP$ foi de 88 ± 128 ml para o FEV_1 e de -3 ± 172 para a FVC. Os casos incidentes de $DPOC_{LIN}$ aquando do terceiro exame foram 108 (49 no ECRHS e 59 no SAPALDIA).

As análises revelaram claras associações de resposta à dose entre a reactividade das vias aéreas e o risco de desenvolvimento de $DPOC_{LIN}$. As taxas de incidência variaram entre 0,6 e 5,3 por 1000/ano para níveis crescentes de reactividade ($P<0,001$) (quadro 2). No que respeita ao grupo menos responsivo, os rácios de taxas de incidência (RTI) ajustados para os potenciais confundidores variaram entre 1,79 (IC de 95%, 0,52 a 6,13) e 8,91 (IC de 95%, 3,67 a 21,66) para reactividade crescente (figura 2). Não se verificou heterogeneidade de associações entre estudos (P para interação de 0,27) (quadro suplementar E3 disponível *online*).

Não detetámos nenhuma interação significativa entre antecedentes de tabagismo e reactividade das vias aéreas na $DPOC_{LIN}$ (P para interação de 0,67). Os indivíduos sem e com asma/sintomas semelhantes aos da asma apresentavam um declive mediano de 0,9 (Q1–Q3: 0,5–1,4) e 1,2 (Q1–Q3: 0,7–2,7)% $\times \mu\text{mol}^{-1}$, respetivamente ($P < 0,001$). As associações entre declive e o risco de $DPOC_{LIN}$ foram mais fortes entre os primeiros comparativamente com os últimos grupos (P para interação de 0,02) (figura 3). Os RTI foram semelhantes para homens e mulheres (P para interação de 0,84).

Todas as análises de sensibilidade confirmaram uma relação de resposta à dose entre a reactividade das vias aéreas e o risco de DPOC. As estimativas de associação para $DPOC_{clínica}$ e $DPOC_{0,70}$ (casos incidentes: 93 e 242, respetivamente) são indicadas no quadro 3. Os resultados das análises utilizando indicadores alternativos de reactividade

Quadro 1 Características dos indivíduos excluídos e incluídos nas análises*

Características	Excluídos (n = 3050)	Incluídos (n = 4716)	Valor P [†]
Sexo feminino, n (%)	1546 (50,7)	2327 (49,3)	0,25
Idade, média $\pm DP$ (anos)	47,6 $\pm$ 11,0	46,9 $\pm$ 9,9	0,003
Índice de massa corporal, média $\pm DP$ (kg/m ²)	25,6 $\pm$ 4,4	25,3 $\pm$ 4,0	0,006
Baixo grau de instrução, n (%)	302 (9,9)	269 (5,7)	<0,001
Hábitos tabágicos, n (%)			<0,001
Não fumador	1298 (42,7)	2186 (46,6)	
Ex-fumador	855 (28,1)	1461 (31,1)	
Fuma atualmente	887 (29,2)	1049 (22,3)	
Tabagismo passivo, n (%)	955 (31,4)	1313 (27,9)	0,001
Exposição ocupacional anterior/atual a vapores, gases, poeiras ou fumos, n (%)	1343 (44,5)	1947 (41,8)	0,020
Asma alguma vez, n (%)	291 (9,6)	368 (7,8)	0,007
Elevada IgE sérica total (> 100 kU/l), n (%)	577 (20,5)	850 (18,9)	0,107
Sensibilização para alérgenos [‡] , n (%)	722 (24,8)	1160 (25,2)	0,70
FEV_1 , média $\pm DP$ (l)	3,41 $\pm$ 0,83	3,51 $\pm$ 0,79	<0,001
% FEV_1/FVC , média $\pm DP$	79,3 $\pm$ 6,0	79,0 $\pm$ 5,8	0,043
Declive, mediana (Q1–Q3) (% por μmol)	1,0 (0,6–1,7)	0,9 (0,5–1,6)	<0,001

*Todas as características foram medidas aquando do segundo exame, com exceção do declive (avaliado aquando do primeiro exame); os indivíduos eram excluídos das análises se não tivessem participado no terceiro exame ($n = 2010$) ou se não tivessem disponíveis dados relativos a função pulmonar pré-broncodilatador ($n = 1040$). As percentagens foram calculadas em indivíduos com dados disponíveis para cada variável.

†Obtido utilizando o teste do χ^2 de Pearson (variáveis categóricas), o teste de postos de Kruskal-Wallis (declive) ou ANOVA (restantes variáveis).

‡No Estudo de Coorte Suíço Sobre a Poluição Atmosférica e Doenças Pulmonares e Cardíacas em Adultos, a IgE específica só foi medida em indivíduos com um teste Phadiatop positivo (> 0,35 kU/l) (Phadia, Uppsala, Suécia); os indivíduos com um teste negativo foram atribuídos ao grupo sem sensibilização.

são apresentados no quadro suplementar E4 disponível *online*. Quando ajustados para o FEV_1 medido, os RTI para $DPOC_{LIN}$ variaram entre 1,42 (IC de 95%, 0,45 a 4,44), para indivíduos com um declive aquando do primeiro exame de 0,44–0,73% $\times \mu\text{mol}^{-1}$ e de 5,77 (IC de 95%, 2,95 a 11,26) para indivíduos com um declive $\geq 1,84\% \times \mu\text{mol}^{-1}$. A utilização de medicação para a asma aquando do primeiro exame foi mais frequente em indivíduos com declive $\geq 1,84\% \times \mu\text{mol}^{-1}$ (10%) comparativamente com os outros grupos (entre 1 e 2%). As associações revelaram-se consistentes quando adicionalmente ajustadas para utilização de medicação para a asma (quadro suplementar E5 disponível *online*) e quando se utilizaram conjuntos alternativos de variáveis de ajustamento (dados não apresentados).

DISCUSSÃO

Analisámos dados de dois estudos de coorte baseados na população, multicêntricos, com desenhos e protocolos semelhantes. As análises mostraram que a maior reactividade das vias aéreas, medida durante a vida adulta jovem, estava prospetivamente associada a um maior risco de DPOC 20 anos mais tarde.

Comparativamente com a literatura anterior,^{11, 14, 28, 29} o nosso estudo acrescenta evidências prospetivas mais sólidas de que o aumento da reactividade pode preceder o desenvolvimento de DPOC. De facto, derivámos indicadores de reactividade na idade adulta jovem (1991–1994), excluimos os indivíduos que tinham obstrução das vias aéreas uma década mais tarde (1999–2003) e, em seguida, avaliámos os parâmetros de avaliação durante o último período de seguimento disponível (até 2010–2013). Este desenho faz com que seja menos provável que uma forma precoce, lentamente progressiva ou não detetada de DPOC possa constituir a principal explicação para a elevada reactividade observada aquando do primeiro exame. A DPOC foi definida utilizando espirometria pós-BD e foram obtidas conclusões semelhantes quando se utilizou o valor de corte do LIN para o rácio FEV_1/FVC , conforme defendido pela *European Respiratory Society* (Sociedade Respiratória Europeia),³⁰ ou quando se utilizou o valor de corte fixo de 0,70, conforme recomendado pelas *guidelines* clínicas.¹⁶ Adicionalmente, as conclusões foram semelhantes utilizando uma definição de DPOC que combinava obstrução do fluxo respiratório pós-BD com indicadores-chave para o diagnóstico na prática clínica.¹⁶ Uma mais-valia deste estudo reside na utilização de indicadores contínuos de reactividade das vias aéreas. Ao contrário da PD_{20} ou de indicadores censurados similares, o declive pode ser

Quadro 2 FEV₁ absoluto médio (aquando do segundo exame), declínio médio da função pulmonar e taxas de incidência de DPOC (entre o segundo e o terceiro exames) para crescente reactividade das vias aéreas, com IC de 95%, ajustados apenas para estudo

Parâmetros de avaliação	FEV ₁ aquando do 2.º exame (l)	ΔFEV ₁ (ml/ano)	ΔFEV ₁ % (%/ano)	Incidência de DPOC _{LIN} (por 1000/ano)
Número de indivíduos	4716	4716	4716	4205
Grupo de declive, por quintis (% × μmol ⁻¹)				
<0,44	3,77 (3,70 to 3,84)	38,8 (35,1 to 42,5)	1,04 (0,94 to 1,14)	0,6 (0,1 to 1,1)
0,44–0,73	3,68 (3,61 to 3,74)	38,6 (34,9 to 42,3)	1,06 (0,96 to 1,16)	1,1 (0,6 to 1,6)
0,74–1,12	3,49 (3,42 to 3,56)	37,0 (33,3 to 40,7)	1,07 (0,97 to 1,17)	2,3 (1,0 to 3,5)
1,13–1,84	3,35 (3,29 to 3,42)	38,5 (34,8 to 42,3)	1,17 (1,08 to 1,27)	3,8 (2,4 to 5,1)
≥1,84	3,22 (3,15 to 3,28)	36,3 (32,6 to 40,0)	1,17 (1,07 to 1,27)	5,3 (3,2 to 7,5)
Valor P global	<0,001	0,20	<0,001	<0,001

LIN, limite inferior do normal.

derivado para todos os indivíduos, o que envolve o conceito de reactividade como um traço contínuo, e é possível reconhecer os níveis mais baixos de reactividade.¹⁴

O declive aquando do primeiro exame estava prospetivamente associado a uma função pulmonar reduzida (espirometria pré-BD) aquando do segundo exame e com uma incidência mais elevada de DPOC (espirometria pós-BD) aquando do terceiro exame, o que sugere que uma elevada reactividade está associada ao aumento de broncospasmos e, também, ao desenvolvimento de obstrução fixa.³¹ Os indivíduos com um declive mais acentuado não tinham um declínio *absoluto* do FEV₁ (ml/ano) mais acentuado do que os indivíduos com menor reactividade, o que sugere que tem de ter ocorrido uma insuficiência na função pulmonar mais precocemente nestes indivíduos, possivelmente devido à menor função pulmonar alcançada, a uma perda precoce numa idade jovem ou ambas.^{4, 32–34}

Alguns estudos anteriores que utilizaram espirometria pré-BD relataram que o tabagismo pode modificar a associação entre a reactividade das vias aéreas e o declínio da função pulmonar²⁸ e o risco de DPOC.¹¹ No nosso estudo, as associações não foram significativamente diferentes nos fumadores comparativamente com os não fumadores. Dado termos um baixo número de casos com DPOC, a nossa análise pode não ter tido potência estatística suficiente para testar a modificação do efeito (na verdade, apenas conseguimos testar as interações utilizando um indicador binário do tabagismo que não teve em consideração os maços-ano). É igualmente possível que outros fatores, como a reduzida participação entre fumadores, possam explicar a ausência de uma interação significativa, ou que os achados de estudos anteriores se tenham devido à ausência de medições da função pulmonar pós-BD. Independentemente da existência de uma «verdadeira» interação entre o tabagismo e a reactividade, é razoável pensar que (visto o tabagismo ser um fator de risco modificável que acresce ao

risco na linha basal em indivíduos com uma elevada reactividade) os fumadores com elevada reactividade podem beneficiar particularmente do aconselhamento para cessação tabágica.

Uma reactividade mais elevada aquando do primeiro exame constituía um fator de risco de DPOC tanto em indivíduos que relataram asma como em indivíduos que não relataram asma nem sintomas semelhantes aos da asma (os quais poderiam ter indicado asma não diagnosticada) durante os 20 anos seguintes ao teste de provocação. Uma mais-valia diferente das associações entre os dois grupos (P para interação de 0,02) pode estar relacionada com um papel fisiopatológico diferente da reactividade das vias aéreas. Em indivíduos com asma, a reactividade pode constituir um indicador da atividade da asma, da gravidade da inflamação e da remodelação das vias aéreas. Em indivíduos sem asma, a reactividade pode afetar o risco de DPOC através de vias que não estão relacionadas (não são mediadas) com o desenvolvimento de asma.

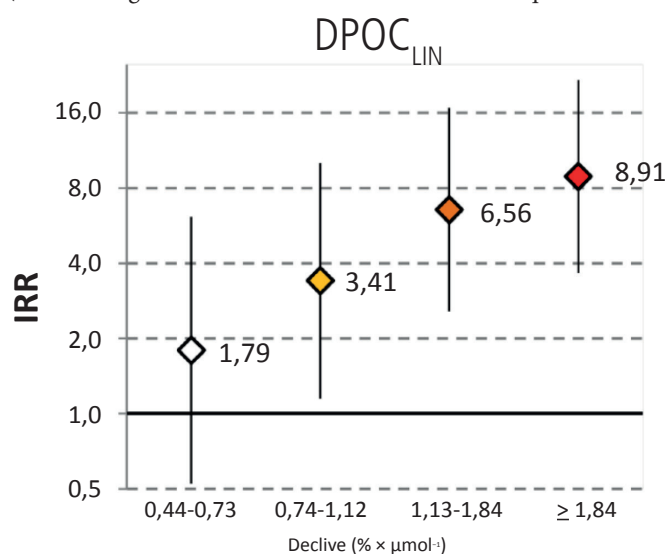


Figura 2 Rádios de taxas de incidência (RTI) com IC de 95% para a associação entre aumento da reactividade das vias aéreas e o desenvolvimento de DPOC_{LIN} (reactividade das vias aéreas de acordo com o declive aquando do primeiro exame, com um declive < 0,44% × μmol⁻¹ como categoria de referência. Ajustados para estudo, sexo, grau de instrução, FEV₁ previsto, idade, índice de massa corporal, antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma, antecedentes de tabagismo ativo, tabagismo passivo e exposições ocupacionais a vapores, gases, poeiras ou fumos. Número de indivíduos: 3747. O eixo y está na escala de log_e).

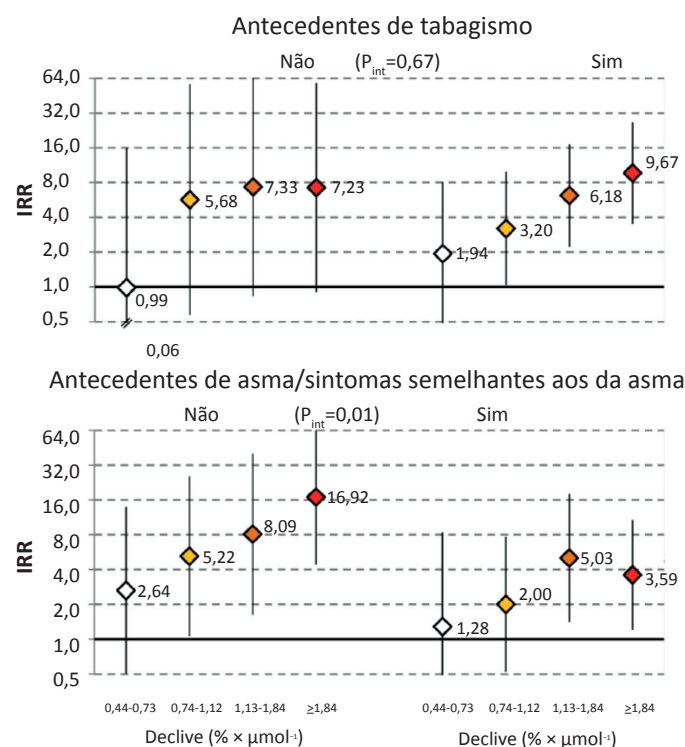


Figura 3 Rádios de taxas de incidência (RTI) com IC de 95% para a associação entre o aumento da reactividade das vias aéreas e o desenvolvimento de DPOC_{LIN} estratificados por antecedentes de tabagismo (painéis de cima) e antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma (painéis de baixo) (reactividade das vias aéreas de acordo com o declive aquando do primeiro exame, com declive < 0,44% de μmol⁻¹ como categoria de referência. Ajustados para estudo, sexo, grau de instrução, FEV₁ previsto, idade, índice de massa corporal, tabagismo passivo e exposições ocupacionais a vapores, gases, poeiras ou fumos. Igualmente ajustados para antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma, antecedentes de tabagismo ativo (quando estes não são utilizados para estratificação) e para maços-ano ao longo da vida (análise apenas em fumadores, painel superior direito; dados sobre os maços-ano não disponíveis para 133 indivíduos). Número de indivíduos: «Nunca fumou»: 1670; fumadores: 1944; sem asma/sintomas semelhantes aos da asma: 2890; com asma/sintomas semelhantes aos da asma: 852. P_{int} é o valor P para a interação entre grupo de declive e variável de estratificação. O eixo y está na escala de log_e).

Quadro 3 Rácios de taxas de incidência (RTI) com IC de 95% para a associação entre o aumento da reactividade das vias aéreas e o desenvolvimento de DPOC: análises de sensibilidade sobre a definição do parâmetro de avaliação*

Grupo de declive, por quintis (% x μmol^{-1})	DPOC _{clínica}	DPOC _{0,70}
N.º de indivíduos	3743	3565
<0,45	1,10	1,0
0,45-0,74	1,52 (0,44 to 5,33)	0,75 (0,47 to 1,20)
0,75-1,13	2,64 (0,97 to 7,22)	1,50 (1,10 to 2,04)
1,14-1,85	5,18 (2,21 to 12,14)	2,10 (1,51 to 2,93)
>1,85	7,64 (3,38 to 17,27)	2,92 (1,99 to 4,28)

*Ajustados para estudo, sexo, grau de instrução, FEV₁, previsto, idade, índice de massa corporal, antecedentes de asma/sintomas semelhantes aos da asma, antecedentes de tabagismo ativo, tabagismo passivo e exposições ocupacionais a vapores, gases, poeiras ou fumos.

Uma limitação do nosso estudo reside no facto de terem sido utilizados diferentes tipos de espirómetros nos diferentes pontos temporais. Isto podia ter introduzido algum enviesamento caso algum erro de medição sistemático fosse diferencial nos grupos de declive. Contudo, encontramos associações consistentes na análise limitada ao SAPALDIA, na qual as medições da função pulmonar foram corrigidas para a alteração do espirómetro.²² Devido às dificuldades de seguir doentes individuais ao longo de 20 anos, o nosso estudo teve desgaste substancial, especialmente entre fumadores e indivíduos com asma. O enviesamento de seleção pode distorcer especialmente as estimativas de frequência da doença; no entanto, é menos provável que cause um forte enviesamento nas estimativas de associação.³⁵ Utilizámos a função pulmonar pré-BD para excluir casos prevalentes de DPOC, o que parece adequado para fins epidemiológicos uma vez que apenas um em 100 indivíduos sem obstrução pré-BD tem DPOC (valor preditivo negativo de 99%).³⁶ Por último, utilizámos o declive de dois pontos dado ser mais fácil de interpretar comparativamente com o declive dos mínimos quadrados, o qual foi desenvolvido no ECRHS para ter em conta as diferenças sistemáticas na dose administrada por diferentes nebulizadores Mefar, e poderia ser mais adequado em contextos multicêntricos.^{1,2} Apesar de tudo, os resultados foram consistentes ao utilizar o declive dos mínimos quadrados.

CONCLUSÕES

O nosso estudo sugere que o aumento da reactividade das vias aéreas antecede e é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DPOC. Um maior risco de DPOC também foi evidente para níveis intermédios do declive correspondentes a reactividade moderada. Na prática clínica, seria desejável intervir nas fases iniciais da DPOC antes do nível de obstrução do fluxo de ar contraindicar a realização de testes de provocação das vias aéreas. Os nossos achados sugerem que a medição da reactividade das vias aéreas pode ajudar a identificar indivíduos em risco de DPOC, e requerem investigação adicional sobre se o tratamento precoce de doentes com elevada reactividade pode abrandar a progressão da doença.³⁷

Afiliação dos autores

¹Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy
²Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland
³University of Basel, Basel, Switzerland
⁴Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) San Matteo Hospital Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy
⁵Allergy and Lung Health Unit, School of Population and Global Health, University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia
⁶Institute for Global Health (ISGlobal), Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain
⁷Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
⁸CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
⁹Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital of Ludwig Maximilians University, Munich, Germany
¹⁰Comprehensive Pneumology Centre Munich, German Centre for Lung Research, Muenchen, Germany
¹¹Department of Medical Sciences: Respiratory, Allergy and Sleep Research, Uppsala University, Uppsala, Sweden
¹²Department of Global Public Health and Primary Care, Centre for International Health, University of Bergen, Bergen, Norway
¹³Inserm UMR 1152, Pathophysiology and Epidemiology of Respiratory Diseases, University Paris Diderot Paris 7, Paris, France
¹⁴Respiratory Department, Galdakao Hospital, OSI Barrualde-Galdakao, Biscay, Spain
¹⁵Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
¹⁶MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK
¹⁷Population Health and Occupational Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

Colaboradores O estudo Aging Lung in European Cohorts (ALEC): A responsável do estudo é Deborah Jarvis. O manuscrito foi feito no desenvolvimento do trabalho ALEC 4 liderado por Judith García-Aymerich. Outros responsáveis do Workpackage no ALEC são Cecilia Svanes, John Henderson (Departamento de Medicina Baseada na Comunidade, Universidade de Bristol, Bristol, Reino Unido), Nicole Probst-Hensch e Cosetta Minelli (National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido). Os

investigadores principais e membros da equipa dos estudos originais são os relatados no suplemento. O Conselho Consultivo Científico Internacional ALEC é composto por: Marike Boezen (Centro Médico Universitário de Groningen, Universidade de Groningen, Groningen, Países Baixos), Bernice Elger (Instituto de Ética Biomédica, Universidade de Basel, Basileia, Suíça), Bo Alexander Gleditsch (Associação Norueguesa de Asma e Alergia, Noruega), Bas Heijmans (Departamento de Estatística Médica e Bioinformática, Universidade de Leiden Centro Médico, Leiden, Holanda), Isabelle Romieu (Instituto Nacional de Saúde Pública, Cuernavaca, México; e Emory University, Atlanta, GA, EUA) e John Thompson (Departamento de Ciências da Saúde, Universidade de Leicester, Leicester, Reino Unido).

Contribuições AM e SA conceberam o estudo. AM desenhou o estudo e elaboraram o plano de análise e a primeira versão do manuscrito. FL e AM realizaram a análise estatística. Todos os autores contribuíram na recolha de dados nos/dos estudos originais, discussão do plano de análise estatística e interpretação dos resultados do estudo. Todos os autores reviram e aprovaram criticamente a versão final do manuscrito. O autor correspondente teve acesso total a todos os dados e teve a responsabilidade final pela decisão de submeter para publicação.

Financiamento O Estudo ALEC é financiado pelo Horizonte 2020 da União Europeia Programa de investigação e inovação ao abrigo do contrato de subvenção no. 633212. ISGlobal é um membro do Programa CERCA, Generalitat de Catalunya. A coorte SAPALDIA é financiada desde 1991, principalmente pela Fundação Nacional de Ciências da Suíça (bolsas no 33CS30-148470 / 1 e 2, 33CS30-134276/1, 33CS30-108796, 324730_135673, 324780-104283, 324780-104288, 324780-104284, 3247-065896, 3100-059302, 3200-052720, 3200-042532, 4026-028099, PMDP3_129021/1, PMDP3_141671/1). Outros financiadores nacionais que apoiaram a recolha de dados nos estudos originais estão listados no suplemento.

Aviso legal Os financiadores não tiveram nenhum papel na redação do manuscrito ou na decisão de submetê-lo para publicação.

Conflito de interesses DJ recebeu apoio da União Europeia, do Conselho de Pesquisa Médica e da Asthma UK. Os outros autores não têm conflitos de interesses para declarar.

Consentimento do doente Obtido.

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/>

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

REFERÊNCIAS

- Abramson MJ, Saunders NA, Hensley MJ. Analysis of bronchial reactivity in epidemiological studies. *Thorax* 1990;45:924-9.
- Chinn S, Burney P, Jarvis D, et al. Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1997;10:2495-501.
- Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551-59.
- Cockcroft DW, Wenzel S. Airway hyperresponsiveness and chronic obstructive pulmonary disease outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1580-1.
- Tashkin DP, Altose MD, Connell JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
- Tkacova R, Dai DLY, Vonk JM, et al. Airway hyperresponsiveness in chronic obstructive pulmonary disease: A marker of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1571-9.
- Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
- Postma DS, Boezen HM. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004;126:96S-104S.
- Schichlone N, Battaglia S, La Sala A, et al. Clinical implications of airway hyperresponsiveness in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:49-60.
- van Schayck CP, Dompeling E, Molema J, et al. Does bronchial hyperresponsiveness precede or follow airway obstruction in asthma or COPD? *Neth J Med* 1994;45:145-53.
- Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006;61:671-7.
- de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7.
- van den Berge M, Vonk JM, Gosman M, et al. Clinical and inflammatory determinants of bronchial hyperresponsiveness in COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1098-105.
- Marcon A, Cerveri I, Wist M, et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:104-10.
- Tausen LK, Baelum J, Halling A, et al. Risk factors for incident asthma and COPD in a cohort of young adults. *Clin Respir J* 2017;00:1-8 <https://doi.org/>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (update 2017). 2017 <http://goldcopd.org/> (accessed 02 Nov 2017).
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
- European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071-9.
- Martin BW, Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, et al. SAPALDIA: methods and participation in the cross-sectional part of the Swiss survey on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Sw Praventivmed* 1997;42:67-84.
- Ackermann-Lieblich U, Kuna-Dibbert B, Probst-Hensch NM, et al. Follow-up of the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA 2) 1991-2003: methods and characterization of participants. *Sw Praventivmed* 2005;50:245-63.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Bridevaux PO, Dupuis-Lozeron E, Schindler C, et al. Spirometer replacement and serial lung function measurements in population studies: results from the SAPALDIA study. *Am J Epidemiol* 2015;181:752-61.
- 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.
- O'Connor G, Sparrow D, Taylor D, et al. Analysis of dose-response curves to methacholine. An approach suitable for population studies. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1412-7.
- Schwartz J, Schindler C, Zemp E, et al. Predictors of methacholine responsiveness in a general population. *Chest* 2002;122:812-20.
- Leynaert B, Bousquet J, Henry C, et al. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1413-20.
- Marcon A, Corsico A, Cazzoletti L, et al. Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Body mass index, weight gain, and other determinants of lung function decline in adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1069-74.
- Villar MTA, Dow L, Coggon D, et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy, and serum IgE on decline in FEV₁. A longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:656-62.
- Rijcken B, Weiss ST. Longitudinal analyses of airway responsiveness and pulmonary function decline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S246-S249.
- Bakke PS, Rönmark E, Eagan T, et al. European Respiratory Society Task Force. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011;38:1261-77.
- Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CL, et al. Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1297-301.
- Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1377-82.
- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899-909.
- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.
- Johannessen A, Verlat G, Benediktsson B, et al. Long-term follow-up in European respiratory health studies—patterns and implications. *BMC Pulm Med* 2014;14:63.
- de Marco R, Marcon A, Rossi A, et al. Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Respir J* 2015;46:671-9.
- Telenga ED, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:405-21.

1 VEZ DIA¹

xoterna[®] breezhaler[®]

Indacaterol/glicopirróio pó para inalação, cápsulas



Primeira associação fixa LAMA/LABA^{1*}

MELHORA OS SINTOMAS DE HOJE⁴...

... PREVINE FUTURAS EXACERBAÇÕES³

Estudo CRYSTAL⁴

117%

Melhoria da dispneia
vs LABA/ICS⁴

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

17%

de diminuição
na taxa de exacerbações
moderadas a graves
vs SFC³

(às 52 semanas) $p < 0,001$

Estudo FLAME³

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

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

▼ 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.

Nota Importante: Antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento. **APRESENTAÇÃO:** Pó para inalação, cápsulas contendo 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol e 63 µg de brometo de glicopirróio equivalente a 50 µg de glicopirróio. Cada dose libertada do aplicador bucal do inalador contém 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol e 54 µg de brometo de glicopirróio equivalente a 43 µg de glicopirróio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos:** A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Xoterna Breezhaler. **Populações especiais de doentes:** **Compromisso renal:** pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial. **Compromisso hepático:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização em doentes com compromisso grave da função hepática. **População idosa:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos). **População pediátrica (<18 anos):** a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** As cápsulas de Xoterna Breezhaler devem ser administradas pela via inalatória oral e apenas com a utilização do inalador Xoterna Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Xoterna Breezhaler deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister de origem para proteger da humidade, e apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de Xoterna Breezhaler. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** ♦ Xoterna Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração. ♦ **asma:** não deve ser usado no tratamento da asma, os agonistas beta-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma. ♦ **utilização aguda:** não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. ♦ **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa. ♦ **broncoespasmo paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncoespasmo paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa. ♦ **efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirróio:** utilizar com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária. ♦ **efeitos sistémicos de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão); em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-adrenérgicos. ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise. ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG). ♦ **hipocalcémia:** os agonistas beta-adrenérgicos podem produzir hipocalcémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas. ♦ **hiperglicémia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO: Informação relacionada com indacaterol** – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita à fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes. ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. ♦ Os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular. ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis. ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupaadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas beta-adrenérgicos. ♦ A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas. ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada. ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirróio é coadministrado com glicetina ou outros inibidores do transporte de cationes orgânicos. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento foram tosse, nasofaringite e cefaleias. **Reações adversas de Xoterna Breezhaler:** ♦ **Muito frequentes** ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior. ♦ **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nasofaringite, infecção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicémia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, plexia(1), dor torácica. ♦ **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): angioedema, insónia, glaucoma(1), doença cardíaca isquémica, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, broncoespasmo paradoxal, disfonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga. ♦ **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): parestesias. (1) Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medifar-Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1.ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escalação de comparticipação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_IEC_V06

* Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php (accedida em 2018/02/15); ** Erro crítico: aquele que pode afetar substancialmente a dose que chega ao pulmão; LABA β_2 - agonista de longa acção; ICS - Corticosteroide Inalado; TDI - Transition Dyspnea Index; SFC - Salmeterol/Fluticasona 50/50µg 2x dia. 1. RCM XOTERNA® BREEZHALER® 10/2017; 2. Cazzola M, Ora J, Puxeddu E, et al Indacaterol/glicopirróio. Combination for COPD. Pulm thox (2017) doi: 10.1007/541030-016-0024-0; 3. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. New England Journal of Medicine. 2016; 4. Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respir Res. 2017 Jul 18;18(1):140; 5. Molimard M, Raheison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J 2017; 49:1601794 [https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2016]. Otimização avaliada pela taxa de erros críticos de Breezhaler® vs. restantes inaladores em estudo (RespiMat®, pMDI®, Turbuhaler®, Handihaler® e Diskus®). **População estudo CRYSTAL:** Doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica moderada e com ≤ 1 exacerbação no ano prévio. **População estudo FLAME:** Doentes com DPOC com história de ≥ 1 exacerbações no ano prévio à inclusão. Doentes exacerbadores e não exacerbadores efectuando doentes assintomáticos.

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

Poluição por partículas finas e exacerbações de asma

Naïm Bouazza,^{1,2} Frantz Foissac,^{1,2} Saïk Urien,^{1,2} Romain Guedj,³ Ricardo Carbajal,³ Jean-Marc Tréluyer,^{1,2} Hélène Chappuy^{2,3}

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/archdis-child-2017-312826>).

¹Pharmacology and Clinical Research Departments, Paris Descartes Necker Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

²Pharmacology and Drug Evaluation in Children and Pregnant Women EA7323, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³Pediatric Emergency Department, Armand Trousseau Hospital, APHP, Pierre and Marie Curie University, Paris, France

Correspondência para

Professor Hélène Chappuy, Pediatric Emergency Department, Armand Trousseau Hospital, APHP, Pierre and Marie Curie University, Paris, France; helene.chappuy@aphp.fr

Recebido a 3 de fevereiro de 2017

Revisto a 27 de novembro de 2017

Aceite a 3 de dezembro de 2017
Publicado primeiro *online* a 19 de dezembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-314543>

RESUMO

Objetivo Dado os resultados dos estudos epidemiológicos sobre o impacto da poluição atmosférica exterior sobre a asma em crianças serem heterogêneos, o nosso objetivo foi investigar a associação entre a exacerbação de asma em crianças e a exposição a poluentes atmosféricos.

Métodos Foi utilizada uma base de dados de 1 264 585 consultas de pediatria realizadas no período de 2010–2015 nos 20 serviços de urgência (SU) dos *Assistance Publique Hôpitaux de Paris* (APHP) (Hospitais Públicos de Assistência de Paris), o maior grupo de hospitais existente na Europa. Um total de 47 107 consultas foram classificadas como sendo devidas a exacerbações de asma. Dados sobre a concentração de poluentes atmosféricos (dióxido de azoto, ozono, matéria particulada (PM, do inglês *Particulate Matter*) fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm (PM₁₀) e 2,5 µm (PM_{2,5})), bem como dados meteorológicos, informações sobre a evolução da infecção pelo vírus sincicial respiratório e a exposição a pólen, foram recolhidos hora a hora ou diariamente durante o mesmo período utilizando bases de dados institucionais. Para avaliar a associação entre poluição atmosférica e asma, utilizou-se um modelo de regressão de quase-Poisson de efeitos mistos.

Resultados O único composto independentemente associado a consultas em SU devido a asma foi a PM_{2,5} (P<10⁻⁴). A associação entre exacerbação da asma e PM_{2,5} não se revelou linear, e uma função sigmoide descreveu a relação satisfatoriamente. A concentração de PM_{2,5} para a qual o efeito era metade do efeito máximo foi estimada em 13,5 µg/m³.

Conclusões Encontramos uma associação entre a exacerbação de asma diária nas consultas pediátricas em SU e poluentes atmosféricos constituídos por matéria particulada fina.

INTRODUÇÃO

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância) descobriu que cerca de 14% das crianças do mundo apresentavam a probabilidade de terem sintomas asmáticos no último ano e sugeriu que a poluição é uma causa importante de asma nas crianças.¹ As crianças podem ser mais vulneráveis aos efeitos da poluição atmosférica sobre a saúde devido ao facto de terem uma maior frequência respiratória, vias aéreas mais estreitas, pulmões em desenvolvimento e exposição frequente ao ar exterior.^{2,3} Foi demonstrado que a exposição a níveis elevados, mas também a níveis recomendados, de poluentes atmosféricos agrava os sintomas.^{4,5}

Uma recente análise sistemática da literatura sobre a relação entre exposições ambientais e asma em crianças pequenas⁶ identificou 27 estudos, incluindo apenas 2 estudos nos quais a poluição atmosférica exterior aguda constituía a exposição ambiental de interesse.^{7,8}

Um estudo mais recente, não incluído nesta análise, também examinou a relação entre poluição atmosférica exterior e asma pediátrica.⁹ Os resultados destes três estudos epidemiológicos sobre o impacto da poluição atmosférica sobre a asma em crianças revelaram-se heterogêneos devido à diversidade de marcadores de poluição atmosférica e a falta de ajustamento para fatores

O que já se sabe sobre este tema?

- Os estudos epidemiológicos sobre o impacto da poluição atmosférica sobre a asma em crianças são heterogêneos.
- Isto está relacionado com a diversidade de marcadores de poluição atmosférica e a falta de ajustamento para fatores ambientais possivelmente relacionados com a poluição atmosférica e a asma.

O que este estudo vem acrescentar?

- Existe uma associação entre as concentrações diárias de matéria particulada fina, com um diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm, e o atendimento de crianças em serviços de urgência hospitalares devido a asma.
- Estas concentrações podem ser mais baixas do que os valores-alvo recomendados pela União Europeia.

ambientais possivelmente interligados com a poluição atmosférica (temperatura, vento, humidade, infecções virais, alérgenos) e a asma.

O presente estudo teve por objetivo examinar a associação entre a apresentação no hospital devido a asma aguda e a exposição a curto prazo a poluição atmosférica após controlo para os fatores confundidores (ou seja, condições atmosféricas, ambiente viral e alérgenos).

MÉTODOS

População do estudo

Os dados foram extraídos a partir de uma base de dados de 1 264 585 consultas pediátricas em 20 serviços de urgência (SU) dos *Assistance Publique Hôpitaux de Paris* (APHP), o maior grupo hospitalar na Europa, que assistiram crianças durante o período de 2010–2015 (consultar figuras suplementares 1–4 disponíveis *online*). O número total de crianças nestas áreas hospitalares situa-se, provavelmente, entre 600 000 e 1 000 000 (estatísticas do www.insee.fr). Um total de 47 107 consultas foram classificadas pelos pediatras dos SU, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10.^a versão, como sendo exacerbações de asma. As variáveis extraídas relativamente a cada doente foram o nome do hospital, a data/hora da consulta, idade, sexo, código postal do doente, diagnóstico principal, disposição após a consulta no SU e data/hora da alta hospitalar.

Dados sobre poluição

Os dados sobre a poluição foram recolhidos entre 3 de setembro de 2010 e 27 de setembro de 2015, de hora a hora, junto do observatório para a qualidade do ar em Paris (Airparif; <http://www.airparif.asso.fr/>). Foram monitorizados os seguintes compostos:

Para citar: Bouazza N, Foissac F, Urien S, et al. Arch Dis Child 2018;103:828–831.

Quadro 1 Características dos doentes (com menos de 18 anos de idade) de 3 de setembro de 2010 a 27 de setembro de 2015

	Número total de doentes n = 1 264 585	Consultas de doentes devido a asma n = 47 107
Idade (anos)	3,50 (1,25–8,75)	3,08 (1,58–6,25)
Sexo (rapazes)	996 519 (55,4%)	29 816 (63,3%)
Tempo passado nos serviços de urgência (min.)	114 (66–195)	203 (138–293)
Total de consultas (ano)		
2010 (a partir de 3 de setembro de 2010)	116 093 (6,5%)	3397 (7,2%)
2011	358 995 (20%)	8233 (17,5%)
2012	352 460 (19,6%)	9694 (20,6%)
2013	349 575 (19,4%)	9378 (19,9%)
2014	367 967 (20,5%)	10 588 (22,5%)
2015 (até 27 de setembro de 2015)	254 237 (14,1%)	5817 (12,3%)
Divisão administrativa francesa		
75	641 081 (35,6%)	12 060 (25,6%)
77	19 610 (1,09%)	447 (0,95%)
78	34 873 (1,94%)	903 (1,92%)
91	30 352 (1,69%)	722 (1,53%)
92	422 105 (23,5%)	12 958 (27,5%)
93	378 660 (21,0%)	11 501 (24,4%)
94	226 708 (12,6%)	7318 (15,5%)
95	45 938 (2,55%)	1198 (2,54%)
Distância entre o domicílio e a estação de medição da poluição (km)		
NO ₂	1,67 (1,08–2,45)	1,72 (1,23–2,45)
O ₃	2,81 (1,88–3,95)	2,94 (1,90–4,14)
PM ₁₀	2,21 (1,67–3,42)	2,30 (1,70–3,48)
PM _{2,5}	4,39 (3,11–5,46)	4,21 (2,91–5,46)

Mediana (IIQ) para variáveis contínuas e contagem (%) para variáveis categóricas.

NO₂, dióxido de azoto; O₃, ozono; PM_{2,5}, matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 µm; PM₁₀, matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm.

dióxido de azoto (NO₂), ozono (O₃) e matéria particulada (PM) fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 10 µm (PM₁₀) e 2,5 µm (PM_{2,5}). A concentração de cada poluente foi expressa em µg/m³. O número de estações que monitorizavam a poluição era de 33, 22, 18 e 4 para o NO₂, O₃, PM₁₀ e PM_{2,5}, respetivamente. Para obter uma exposição média diária para cada composto (µg/m³), foi calculada a média dos dados de poluição registados de hora a hora.

Dados ambientais

Foram recolhidos dados meteorológicos, virais (vírus sincicial respiratório (VSR)) e relativos a pólenes para o mesmo período (de 3 de setembro de 2010 a 27 de setembro de 2015), respetivamente, junto do serviço nacional de meteorologia de França (Météo France; <https://donneespubliques.meteofrance.fr/>), da rede nacional de laboratórios de centros/hospitais de referência («réseauRENAL») e da Réseau National de Surveillance Aérobiologique (Rede Nacional de Vigilância Aerobiológica) (<http://www.pollens.fr/accueil.php>).

Os dados meteorológicos consistiam nos valores diários máximos de precipitação (mm), temperatura (°C), pressão atmosférica (hPa), velocidade do vento (m/s) e humidade relativa (%). Os dados virais centraram-se no VSR. A deteção de VSR foi realizada por técnicas imunológicas ou através de biologia molecular (PCR). Os dados sobre vírus foram recolhidos semanalmente como o número de casos positivos em todos os laboratórios de microbiologia da APHP. A taxa de pólen total (g/m³) consistiu na soma diária de todas as taxas.

Análise estatística

O parâmetro de avaliação primário foi definido como sendo uma consulta em SU com um diagnóstico principal de exacerbação da asma. Devido às elevadas variações entre estações em termos da medição de um dado poluente no mesmo dia, o código postal da residência do doente foi associado à estação de medição mais próxima. Foram obtidas as posições no sistema de posicionamento global correspondentes a todos os códigos postais obtidos junto da base de dados de SU, bem como de todas as estações de medição da poluição. Cada estação de medição da poluição foi então associada a vários códigos postais para definir uma área geográfica.

A descrição dos dados foi realizada através das ferramentas habituais, utilizando contagens e percentagens para dados categóricos, e média, DP, mediana, IIQ e valores mínimo e máximo para outros dados quantitativos. As correlações entre variáveis contínuas foram calculadas utilizando o teste de correlação de posições de Spearman não paramétrico.

Os dados foram analisados utilizando o programa de software de modelação de efeitos mistos não lineares Monolix V.2016R1 (disponível em www.lixoft.eu). Para avaliar a associação da exposição diária a poluição com a ocorrência de consultas devido a asma, foram utilizados modelos de regressão de quase-Poisson de efeitos mistos. Foi aplicado um efeito aleatório na área geográfica, para ter em conta a estrutura de correlação dentro de uma determinada área. Com base nas associações preliminarmente conhecidas de variáveis com asma, foram selecionadas as seguintes covariáveis de ajustamento: variáveis meteorológicas (detalhadas na secção «dados ambientais»), taxa de pólen total e VSR, com a adição de feriados públicos. Para ter em conta a associação de não linearidade, foi utilizada uma função sigmoide de acordo com a seguinte equação: $\frac{E_{max} \cdot COV}{E_{50} + COV}$, onde COV representa a covariável contínua, E_{max} representa a alteração máxima nas consultas diárias devido a asma associada a COV e E₅₀ representa o valor de COV para atingir 50% da alteração máxima. Todos os parâmetros foram estimados utilizando o algoritmo de maximização da expectativa de aproximação estocástica combinado com o procedimento de Monte Carlo via cadeias de Markov.¹⁰

RESULTADOS

Características da população do estudo e dados ambientais

Entre 3 de setembro de 2010 e 27 de setembro de 2015, registaram-se ao todo 1 264 585 consultas em SU de doentes com menos de 18 anos de idade, que envolveram um total de 47 107 consultas com um diagnóstico primário de exacerbação de asma (3,7%). A mediana da idade (IIQ) foi de 3,5 (1,3–8,8) anos e 55,4% dos doentes eram rapazes. O tempo mediano passado nos SU foi mais elevado nos doentes admitidos devido a diagnóstico de asma comparativamente com a população geral (203 versus 114 minutos). As características dos doentes são apresentadas no quadro 1.

Relativamente aos dados da poluição, as concentrações médias (DP) ao longo do período de 5 anos de NO₂, O₃, PM₁₀ e PM_{2,5} foram de, respetivamente, 41,8 (26), 45,5 (22), 29,4 (17) e 18,4 (13) µg/m³. De referir que se observou uma tendência decrescente de 2011 a 2014 no caso do NO₂, da PM₁₀ e da PM_{2,5}, com uma redução percentual de 6,6, 20,5 e 25,1%, respetivamente. Contudo, observou-se um aumento de 5% nas concentrações de O₃ ao longo de todo o período registado de 4 anos. No caso do NO₂ e do O₃, as concentrações médias anuais foram superiores ao limite máximo indicado pelas *guidelines* da União Europeia (UE) e da OMS ao longo de todo o período registado de 4 anos, enquanto os níveis médios anuais de PM₁₀ e PM_{2,5} ficaram ligeiramente abaixo do limite recomendado pela UE mas acima do limite recomendado pela OMS (consultar figuras suplementares 5–6 disponíveis *online*).

A descrição de todas as variáveis ambientais, incluindo poluição, meteorologia, taxa de pólen e VSR, é apresentada no quadro suplementar 1 disponível *online*.

Associação entre consultas em SU devido a asma e poluição

A associação entre cada poluente e as consultas em serviços de urgência devido a asma foi avaliada após ajuste para potenciais fatores confundidores. Foi detetada uma associação significativa entre os níveis de NO₂, PM < 10 µm e PM < 2,5 µm e o número diário de consultas em serviços de urgência devido a asma (P < 10⁻⁴). Curiosamente, a associação entre partículas de 2,5 a 10 µm e as consultas em serviços de urgência devido a asma resultou numa relação não significativa (P = 0,90), sugerindo que o efeito da PM₁₀ se devia sobretudo a partículas com um diâmetro inferior a 2,5 µm. Não foi encontrada nenhuma associação significativa com o O₃ (P = 0,98).

Consequentemente, utilizou-se um modelo de Poisson de regressão múltipla, incluindo quer o NO₂ quer a PM_{2,5}. Neste modelo, embora a PM_{2,5} tenha mantido uma elevada correlação com o número diário de consultas em serviços de urgência devido

Quadro 2 Estimativas de regressão de Poisson medindo a associação entre consultas em serviços de urgência devido a exacerbação de asma e vários parâmetros meteorológicos, pólen, vírus e partículas finas

	Parâmetro	EP	Valor P
Linha basal	1,4	0,2	$<10^{-4}$
ω Linha basal	0,37	0,13	0,005
$PM_{2,5}$: E_{50} ($\mu g/m^3$)	13,5	5,4	0,012
$PM_{2,5}$: Emax	+139,00%	0,2	$<10^{-4}$
Precipitações (mm)	+0,02%	0,014	0,99
Temperatura ($^{\circ}C$)	0,00%	0,0039	0,99
Pressão atmosférica (hPa)	0,00%	0,00033	0,99
Velocidade do vento (m/s)	-0,31%	0,017	0,85
Humidade relativa (%)	+1,19%	0,0026	$<10^{-4}$
Taxa de pólen total (g/m^3)	0,00%	0,00011	0,97
Vírus sincicial respiratório (VSR) (n)	+1,30%	0,00091	$<10^{-4}$
Feriados públicos	-92,80%	0,081	$<10^{-4}$

Notas: As estimativas de parâmetros referem-se à alteração percentual no número diário de consultas devidas a exacerbação de asma para um aumento de uma unidade de variáveis contínuas (ou seja, precipitação, temperatura, pressão atmosférica, velocidade do vento, humidade relativa, taxa de pólen total, VSR). ω Linha basal representa o DP de variabilidade da área intergeográfica. Emax é a alteração percentual máxima no número diário de consultas devidas a exacerbação de asma associada a concentrações de $PM_{2,5}$. E_{50} representa o valor da concentração de $PM_{2,5}$ necessário para atingir 50% da alteração percentual máxima. $PM_{2,5}$, matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 μm .

a asma ($P < 10^{-4}$), o NO_2 deixou de ser significativo ($P = 0,062$), sugerindo que as partículas de diâmetro $< 2,5 \mu m$ eram o único composto independentemente associado a consultas em SU devido a asma. Adicionalmente, a adição de um efeito do NO_2 ao modelo que incluía apenas o composto $PM_{2,5}$ não melhorou a adaptação e proporcionou um aumento significativo no Critério de Informação Bayesiano (BIC, do inglês *Bayesian Information Criterion*).

Foi detetada uma relação de não linearidade entre as concentrações de $PM_{2,5}$ e o número de consultas devido a exacerbação de asma. A utilização de uma função sigmoide proporcionou uma queda significativa no BIC (-2916 unidades). De acordo com o modelo, o número de consultas diárias devido a asma aparentou aumentar gradualmente, com a $PM_{2,5}$, até estabilizar (*plateau*) (Emax estimada: +135%). A concentração de $PM_{2,5}$ responsável por metade deste *plateau*, foi estimada em 13,5 $\mu g/m^3$. O quadro 2 resume os resultados das estimativas de regressão de Poisson finais. No que respeita a variáveis meteorológicas, a humidade e o VSR revelaram estar positivamente associadas ao número de consultas devido a asma. A figura 1 mostra os números observados de consultas em SU devido a asma por dia como uma função do tempo em todos os SU incluídos neste estudo. A sobreposição da previsão do modelo, que tem todas as covariáveis em conta, sobre as observações, possibilita uma inspeção visual da qualidade do ajustamento durante o período estudado.

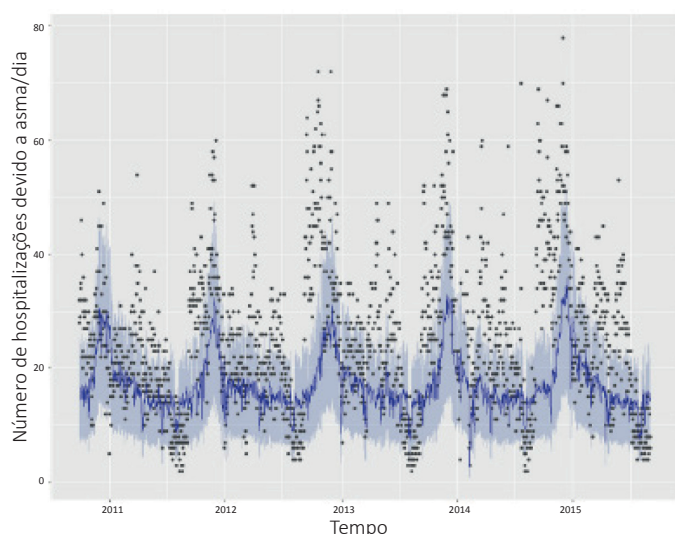


Figura 1 Números observados de consultas em serviços de urgência devido a asma por dia como uma função do tempo. A curva azul representa as previsões do modelo de Poisson. A área representa o intervalo de previsão de 95%.

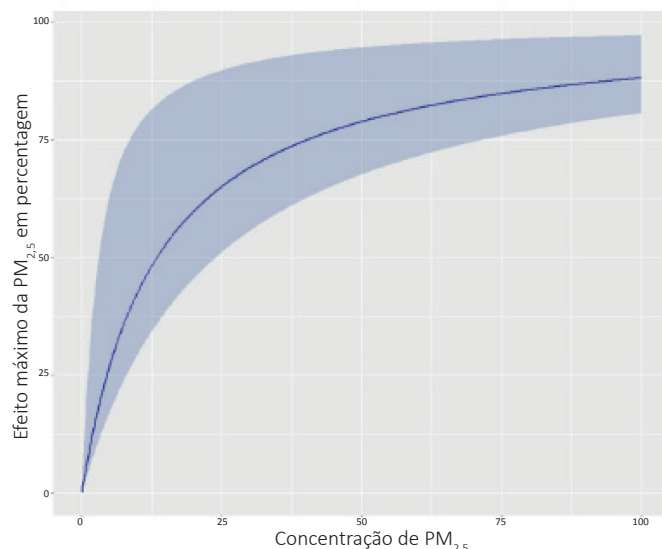


Figura 2 Efeito máximo da $PM_{2,5}$ em percentagem como uma função das concentrações de $PM_{2,5}$. A área azul representa o IC de 95%. $PM_{2,5}$, matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 μm .

A função sigmoide, que descreve a relação entre o número de consultas em SU devido a asma e as concentrações de $PM_{2,5}$, é apresentada na figura 2. De acordo com o modelo, as normas europeias e recomendações da OMS (média anual de 25 $\mu g/m^3$ e 10 $\mu g/m^3$) representam 65% e 42% do efeito estimado máximo para a $PM_{2,5}$, respetivamente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O nosso estudo demonstrou uma associação significativa entre a poluição do ar exterior por $PM_{2,5}$ e o número de consultas pediátricas devido a exacerbações da asma na maior área urbana de França. As principais fontes de PM são as centrais de produção de energia elétrica, os veículos a motor e a queima doméstica de carvão. Estas matérias particuladas incluem um núcleo de carbono rodeado de produtos químicos (sulfatos, metais ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos). As partículas finas ($< 2,5 \mu m$) podem permanecer em suspensão na atmosfera durante mais tempo do que as partículas de maiores dimensões e podem alcançar o final do trato respiratório.¹¹ Atualmente, em França, os procedimentos de emergência em caso de pico de poluição ou persistência de um episódio de poluição consistem em recomendações públicas (ou seja, os indivíduos vulneráveis e sensíveis são aconselhados a evitar atividades físicas intensas) e medidas de restrição (ou seja, suspensão de atividades que contribuem para a poluição, tais como indústrias e transportes, incluindo tráfego de veículos).

Os resultados do nosso estudo são consistentes com os obtidos em Sevilha, que relacionaram a hospitalização devido a doenças respiratórias agudas, incluindo bronquiolite, pneumonia, asma e bronquite, e outras causas com a $PM_{2,5}$ em crianças.¹⁰

No nosso estudo, não foi detetada nenhuma associação entre o O_3 e as consultas em SU devido a asma. Um estudo realizado na cidade de Nova Iorque em 2010 descobriu que tanto a $PM_{2,5}$ como o O_3 estavam associados a um maior risco de hospitalização devido a asma.¹² Gass et al.⁹ também encontraram efeitos conjuntos multipoluentes (NO_2 , O_3 e $PM_{2,5}$) sobre as consultas em SU devido a asma pediátrica. No entanto, na nossa análise, os confundidores globais passíveis de afetar a associação entre poluentes e exacerbações de asma foram tidos em consideração: fatores meteorológicos, dados sobre pólen e contagem de VSR. Adicionalmente, devido a uma correlação relativamente elevada entre os níveis de NO_2 e de $PM_{2,5}$ no nosso estudo (r de Spearman = 0,7), não foi observado qualquer efeito adicional do NO_2 depois de se ter tido em conta as concentrações de $PM_{2,5}$.

Também foram utilizadas anteriormente outras abordagens metodológicas a fim de avaliar a associação entre misturas de poluentes atmosféricos e parâmetros de avaliação clínicos.^{9,13} Estas abordagens baseiam-se em métodos de árvores de classificação e de regressão. A nossa análise baseou-se em modelos de regressão de poluentes tradicionais, que são, atualmente, os métodos mais comumente utilizados e preferidos neste contexto.

Observámos uma não linearidade na associação entre a exacerbação da asma e a $PM_{2,5}$. De acordo com o modelo, o número de consultas diárias devido à asma pareceu aumentar fortemente com $PM_{2,5}$ até $20 \mu g/m^3$, tendo-se observado daí em diante uma alteração da forma no sentido de uma assíntota. A concentração de $PM_{2,5}$, responsável por metade deste *plateau*, foi estimada em $13,5 \mu g/m^3$. Estes achados são consistentes com os resultados obtidos por Pablo-Romero *et al.*¹⁴ Os autores relataram um aumento constante da taxa de hospitalizações pediátricas, especificamente devido à asma, até um valor em torno dos $20 \mu g/m^3$.

O nosso estudo apresenta diversas limitações: (1) No modelo de Poisson, assumimos que a população em risco era constante ao longo do período do estudo; no entanto, dado o enorme tamanho da população pediátrica no distrito Île-de-France (região parisiense), não é expectável uma variação substancial durante o período do estudo. (2) Outra limitação reside no número de estações de medição, especificamente no caso de PM inferiores a $2,5 \mu m$. Neste estudo, apenas estavam disponíveis quatro estações na área do distrito de Paris. A mediana da distância entre o domicílio do doente e a estação de medição da poluição mais próxima era de 4 km, pelo que a exposição individual a $PM_{2,5}$ pode não ser extremamente precisa. No entanto, é digno de nota que os níveis diários registados por estas estações estavam altamente correlacionados (r de Spearman $> 0,7$), sugerindo que as tendências nas emissões de $PM_{2,5}$ eram semelhantes nas diferentes áreas geográficas. (3) Por último, o desenho observacional deste estudo não nos pode conduzir a uma conclusão sobre os efeitos causais dos poluentes, apenas se podendo destacar as associações.

As *Guidelines* para a Qualidade do Ar definidas pela OMS são mais exigentes do que as normas da UE relativas à qualidade do ar no que se refere à $PM_{2,5}$.¹¹ Os valores-alvo definidos pela OMS e pela UE eram de 10 e $25 \mu g/m^3$, respetivamente. O valor-alvo definido pela UE para a $PM_{2,5}$ é, provavelmente, demasiado elevado para per-

mitir a redução significativa do número de consultas em SU devido à asma. Sugere-se que sejam tomadas medidas adicionais no sentido de reduzir as emissões de poluentes e melhorar a qualidade do ar.

Agradecimentos Agradecemos a todos os centros participantes, Sandrine Chipot e Mathias Huitorel do D-SISIF, e Laurent Tréluyer, Diretor de Informações e Sistemas do APHP.

Contribuições HC, RG, RC conceituaram e elaboraram o estudo, redigiram o manuscrito inicial e reviram o manuscrito. NB, FF, SU conceituaram e elaboraram o estudo, realizaram as análises iniciais, reviram o manuscrito. A JMT projetou os instrumentos de recolha de dados, coordenou e supervisionou a recolha de dados e reviu criticamente o manuscrito quanto a conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram o manuscrito final como submetido e concordaram em defender todos os aspectos do trabalho.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Necker-Enfants Malades (Paris).

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

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

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

REFERÊNCIAS

- Mallol J, Crane J, von Mutius E, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:73–85.
- Kim JJ. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. Ambient air pollution: health hazards to children. *Pediatrics* 2004;114:1699–707.
- Bateson TF, Schwartz J. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:238–43.
- Segala C, Fauroux B, Just J, et al. Short-term effect of winter air pollution on respiratory health of asthmatic children in Paris. *Eur Respir J* 1998;11:677–85.
- Just J, Ségal C, Sahrnoui F, et al. Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002;20:899–906.
- Dick S, Doust E, Cowie H, et al. Associations between environmental exposures and asthma control and exacerbations in young children: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e003827.
- Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, et al. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. *Eur Respir J* 2002;19:699–705.
- O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, et al. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1133–9.
- Gass K, Balachandran S, Chang HH, et al. Ensemble-based source apportionment of fine particulate matter and emergency department visits for pediatric asthma. *Am J Epidemiol* 2015;181:504–12.
- Kuhn E, Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Anal* 2005;49:1020–38.
- World Health Organization (WHO). Air quality guidelines, for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Geneva: World Health Organization. WHO/SDE/PHE/OEH/06.02
- Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York city. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:367–73.
- Gass K, Klein M, Chang HH, et al. Classification and regression trees for epidemiologic research: an air pollution example. *Environ Health* 2014;13:17.
- de Pablo-Romero M, Román R, Limón JM, et al. Effects of fine particles on children's hospital admissions for respiratory health in Seville, Spain. *J Air Waste Manag Assoc* 2015;65:436–44.




A única associação corticoide inalado / broncodilatador aprovada para doentes a partir dos 4 anos de idade*





25/50 mcg 25/125 mcg 25/250 mcg

Posologia: 2 inalações, 2 vezes/dia*

Acompanha o seu doente ao longo da vida

As cefaleias e a nasofaringite são os efeitos secundários mais frequentes*

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Seretaide Inalador. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada dose calibrada contém: 25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona. Isto é equivalente a uma dose libertada de 21 microgramas de salmeterol e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β_2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado), i.e., em doentes não controlados adequadamente com corticosteroídeos inalados e, quando necessário, agonistas β_2 de curta duração de ação inalados, ou em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β_2 de longa duração de ação. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Via inalatória. Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Seretaide tem de ser administrado diariamente, mesmo quando os sintomas são mínimos. Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá, numa fase seguinte, indicar a monitorização com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitem de um agonista β_2 de longa duração de ação, a dose de Seretaide pode ser titulada para uma administração diária. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia, esta deve ser feita de manhã ou de noite conforme o doente apresentar respetivamente uma história de sintomatologia diurna ou noturna. Os doentes deverão receber a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. **Adultos e adolescentes (≥ 12 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Poderá considerar-se utilizar Seretaide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente, para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser revisado e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para monitorização com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Na ausência de um ou de dois dos critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monitorização de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroídeos inalados, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Seretaide não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de 25 microgramas/50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave, recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave. **Crianças (≥ 4 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. A dose máxima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças é fornecida por Seretaide, é de 100 microgramas duas vezes/dia. Recomenda-se utilizar uma câmara expansora com Seretaide inalador em doentes que tenham, ou sejam suscetíveis de ter dificuldade em coordenar a atuação com a inalação. **Grupos especiais de doentes:** Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Seretaide em doentes com compromisso hepático. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Não deve ser utilizado

no tratamento dos sintomas agudos da asma. Podem ocorrer acontecimentos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento. O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença. O tratamento não deve ser interrompido bruscamente devido ao risco de exacerbação. Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quarentena e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias, em doentes com problemas cardiovasculares graves ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio. Poderá ocorrer broncoespasmo paradoxal. Foram notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β_2 e poderão ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroídeos, particularmente se prescrito em doses elevadas por períodos prolongados. O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteroídeos inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal. O ritonavir (e outros inibidores potentes do CYP3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumonia e bronquite) em doentes com DPOC. Doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo ($< 25 \text{ kg/m}^2$) e doentes com doença multi-graue (VEH $< 30\%$) apresentaram o maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. A segurança e eficácia de Seretaide Inalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC. O uso concomitante de betabloqueadores sistémicos aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (por prolongamento do intervalo QTc e palpitações). **Queluzado/pedagógico:** Crianças e adolescentes < 16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente > 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Muito frequentes: cefaleias, nasofaringite. Frequentes: candidíase da boca e garganta, pneumonia, bronquite, hipocalcemia, irritação da garganta, rouquidão/difícil, sinusite, contusões, clavas musculares, fraturas traumáticas, artralgia e mialgia. Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutâneas, sintomas respiratórios (dispnéia), hiperglicemia, ansiedade, alterações do sono, tremor, cataratas, palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular e angina de peito. Raros: candidíase esofágica, angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (broncoespasmo), reações alérgicas incluindo choque anafilático, síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, alterações comportamentais incluindo hiperatividade, psicómotora e instabilidade (predominantemente em crianças), glaucoma, arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrasístoles), broncoespasmo paradoxal. **Desaparecimento depressão** (predominantemente em crianças). **TÍTULO DA AM:** Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges, 3. Arquiparque, Miraflores, 1499-031 Algés. **DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** janeiro 2018. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Medicamento Sujeito a Receta Médica. Regime Geral 69%; Regime Especial 84%. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. ©2018 as empresas do grupo GSK ou sob licença. GlaxoSmithKline Produtos Farmacêuticos, Lda. N.º Cont: 500 139 962. Rua António Borges 3 ARQUIPARQUE Miraflores, 1499-031 Algés.

Referências: 1. RCM Seretaide Inalador; Janeiro 2018. PRT/SFC/0006/18 Data de preparação: Março 2018

Variabilidade sazonal da temperatura e hospitalizações de urgência devido a doenças respiratórias: um estudo de coorte baseado na população

Shengzhi Sun,^{1,2} Francine Laden,^{2,3} Jaime E Hart,^{2,3} Hong Qiu,¹ Yan Wang,² Chit Ming Wong,¹ Ruby Siu-yin Lee,⁴ Linwei Tian¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211333>).

¹School of Public Health, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region, Hong Kong
²Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA
³Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
⁴Elderly Health Service, Department of Health, Hong Kong Special Administrative Region, Hong Kong

Correspondência para

Dr Linwei Tian, School of Public Health, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong; linweit@hku.hk

Recebido a 28 de novembro de 2017

Revisto a 5 de março de 2018

Aceite a 26 de março de 2018

Publicado primeiro online a 5 de abril de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211898>

RESUMO

Contexto As alterações climáticas têm feito subir a temperatura média a nível mundial e alteram a variabilidade da temperatura a curto prazo (por exemplo, durante o dia) e a longo prazo (por exemplo, intrasazonal). Numerosos estudos demonstraram que a temperatura média e a variabilidade da temperatura a curto prazo estão ambas associadas a maior morbidade ou mortalidade respiratória. No entanto, são escassos os dados sobre o impacto da variabilidade da temperatura a longo prazo.

Objetivo Procurámos avaliar a associação entre a variabilidade da temperatura intrasazonal e as hospitalizações devido a doença respiratória entre idosos.

Métodos Determinámos a primeira ocorrência de hospitalizações de urgência devido a doenças respiratórias numa coorte prospetiva de idosos chineses, constituída por 66 820 pessoas idosas (idade ≥ 65 anos), com 10–13 anos de seguimento. Utilizámos um método de krigagem comum, baseado em 22 estações de monitorização meteorológica de Hong Kong, para interpolar espacialmente a temperatura ambiente diária para o endereço residencial de cada participante. A variabilidade sazonal da temperatura foi definida como o DP da média diária da temperatura no verão (junho–agosto) ou no inverno (dezembro–fevereiro). Aplicámos a regressão de riscos proporcionais de Cox, com exposição variável no tempo da variabilidade sazonal da temperatura, às hospitalizações devido a problemas respiratórios.

Resultados Durante o período de seguimento, verificámos 12 689 casos de doenças respiratórias incidentes, dos quais 6672 foram de pneumonia e 3075 foram de DPOC. As RR por aumento de 1 °C na variabilidade da temperatura no inverno foram de 1,20 (IC de 95% 1,08 a 1,32), 1,15 (1,01 a 1,31) e 1,41 (1,15 a 1,71) para o total de doenças respiratórias, pneumonia e DPOC, respetivamente. As associações não se revelaram estatisticamente significativas para a variabilidade da temperatura no verão.

Conclusão A variabilidade da temperatura no inverno esteve associada a maior risco de doenças respiratórias incidentes.

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias, incluindo a pneumonia e a DPOC, contribuem para o aumento mundial dos encargos com a saúde. A pneumonia afeta aproximadamente 450 milhões de pessoas por ano e é uma causa principal de hospitalização e morte em todo o mundo.¹ Em 2015, um total de 3,2 milhões de pessoas morreram devido a DPOC, que constitui a quarta causa principal de morte no mundo.²

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A variabilidade sazonal da temperatura está associada a um risco acrescido de hospitalizações devido a doença respiratória entre os idosos? Que conclusão foi alcançada?

Que conclusão foi alcançada?

► A variabilidade da temperatura no inverno revelou estar associada a riscos acrescidos de incidência do total de doenças respiratórias, pneumonia e DPOC, sendo que tais associações se revelaram mais fortes em mulheres e participantes com uma posição socioeconómica mais baixa.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo de coorte prospetivo, de grandes dimensões, é o primeiro a demonstrar o impacto da variabilidade sazonal da temperatura nas hospitalizações devido a doenças respiratórias e realça o potencial papel da variabilidade sazonal da temperatura introduzida pelas alterações climáticas no sistema respiratório.

Está atualmente bem estabelecido que as alterações climáticas fizeram aumentar a temperatura global ao longo das últimas décadas, sobretudo devido ao aumento das emissões antropogénicas de gases com efeito de estufa.³ Também se prevê que as alterações climáticas provoquem alterações na frequência, gravidade e duração de fenómenos climáticos extremos, incluindo a alteração da variabilidade da temperatura a curto prazo (por exemplo, intervalo de temperatura durante o dia) e a longo prazo (por exemplo, intrasazonal).^{4–7} Prevê-se que as alterações climáticas afetarão significativamente as doenças respiratórias, influenciando a atividade e a transmissão viral (por exemplo, do vírus sincicial respiratório), alterando vetores e a resposta imunitária do hospedeiro e mudando a disposição dos alérgenos.^{8,9}

A média e a variabilidade são duas características principais da temperatura. Numerosas séries cronológicas e estudos caso-cruzados relataram que a exposição de curta duração tanto a baixas, como a altas

Para citar: Sun S, Laden F, Hart JE, et al. Thorax 2018;73:951–958.

temperaturas estava associada a riscos acrescidos de mortalidade respiratória¹⁰ e hospitalizações.¹¹ A maioria destes estudos incidiram sobre os efeitos adversos para a saúde da temperatura média a curto prazo. Alguns estudos também avaliaram os efeitos para a saúde da variabilidade da temperatura a curto prazo (por exemplo, amplitude térmica diurna e alteração da temperatura entre dias próximos ou amplitudes térmicas diurnas). Por exemplo, Lim *et al*¹² relataram que a amplitude térmica diurna estava significativamente associada a hospitalizações devido a problemas respiratórios, utilizando quatro áreas metropolitanas da Coreia, com uma população total de 18,3 milhões de pessoas. Tanto quanto se sabe, não foi realizado nenhum estudo para investigar os impactos da variabilidade sazonal (a longo prazo) da temperatura sobre as hospitalizações devido a doença respiratória incidente.

O presente estudo teve por objetivo estimar a associação entre a variabilidade sazonal da temperatura, o DP da média diária das temperaturas no verão (junho-agosto) ou inverno (dezembro-fevereiro) e a incidência de hospitalizações devido a doença respiratória numa coorte de idosos chineses residentes em Hong Kong. Também avaliámos se as associações eram modificadas pela idade, sexo, estado civil, estatuto socioeconómico e tipo de habitação, para identificar as subpopulações vulneráveis.

MÉTODOS

População do estudo

A coorte de idosos chineses residentes em Hong Kong é uma coorte prospetiva, na qual todos os residentes em Hong Kong com idade igual ou superior a 65 anos (≥ 65 anos) eram

elegíveis para inclusão. Entre 1998 e 2001, 66 820 idosos, cerca de 9% das pessoas mais velhas residentes em Hong Kong, foram inscritos nos 18 Centros de Saúde para Idosos do Ministério da Saúde, um em cada um dos 18 distritos de Hong Kong, e foram seguidos até dezembro de 2010. Cada participante foi submetido a exames físicos e entrevistas presenciais por enfermeiros licenciados ou médicos, utilizando um questionário estruturado padrão durante cada ano de seguimento.¹³ As informações recolhidas incluíram características demográficas (por exemplo, idade e sexo), estatuto socioeconómico (por exemplo, gastos mensais pessoais), estilo de vida (por exemplo, estado de tabagismo e atividade física) e índice de massa corporal (IMC). Os detalhes relativos ao perfil desta coorte foram descritos noutro artigo.¹³

Resultados em termos de saúde

Utilizámos um identificador único comum (o número do cartão de identidade de Hong Kong) para associar a coorte ao Hospital Authority Corporate Data Warehouse (Depósito de Dados Corporativos da Autoridade Hospitalar), que inclui todos os hospitais públicos que prestam serviços de urgência durante 24 horas e abrange 90% dos leitos hospitalares disponíveis para residentes de Hong Kong.¹⁴ As hospitalizações foram identificadas utilizando diagnósticos primários aquando da alta após hospitalização de urgência de doenças respiratórias (Classificação Internacional de Doenças, Nona Revisão: 460:519), pneumonia (480:486, 487,0) e DPOC (490:492, 494:496). Os casos incidentes de doenças respiratórias foram determinados como correspondendo à primeira ocorrência de hospitalização de emergência após a inclusão.

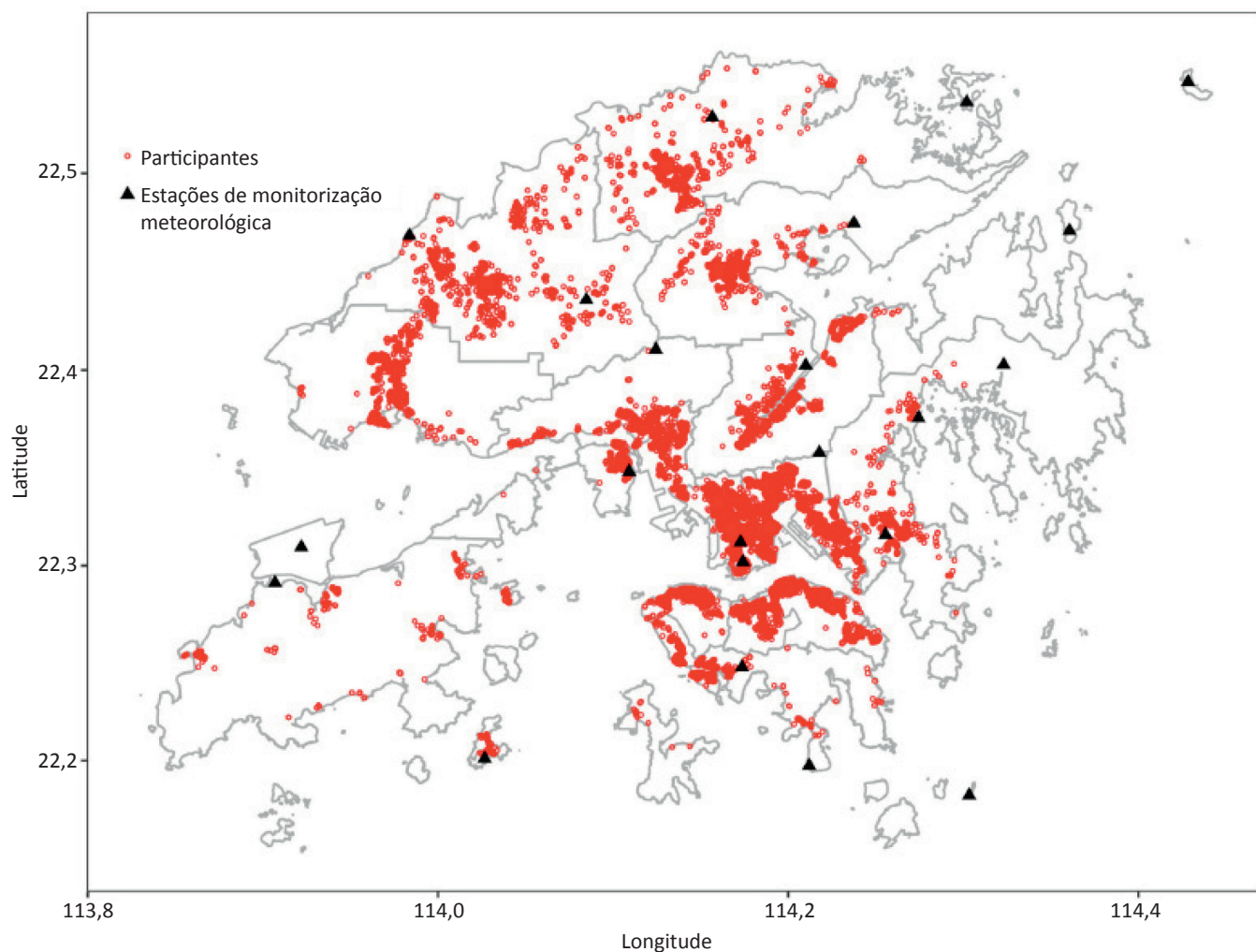


Figura 1 Localizações dos participantes na coorte idosa chinesa prospetiva (n = 61 446), na linha basal (1998–2001), e das estações de monitorização meteorológica (n = 22) em Hong Kong.

Temperatura ambiente

Extraímos os dados relativos à média diária da temperatura ambiente a partir das 22 estações de monitorização meteorológica instaladas em Hong Kong, num território de 1104 km², de 1998 a 2010 (figura 1). Entre vários algoritmos (por exemplo, de krigagem, de ponderação de distância inversa e de análise de superfícies de tendência) para interpolar espacialmente a média diária da temperatura ambiente, o método de krigagem permite obter um comportamento espacial mais realista da variável climatológica de interesse.^{15,16} O método de krigagem comum é o método de krigagem mais frequentemente utilizado, estimando a temperatura diária em locais sem monitores, com base na média ponderada dos locais observados adjacentes, numa determinada área. O método de krigagem comum foi descrito como o «algoritmo de ancoragem da geoestatística» devido à sua notável robustez sob uma variedade de condições.¹⁷ Utilizámos o método de krigagem comum para interpolar a temperatura ambiente diária com base nas 22 estações de monitorização meteorológica para cada participante, de acordo com o respetivo endereço residencial. O desempenho do modelo de previsão da temperatura ambiente foi validado por uma validação cruzada *leave-one-out* («deixando um de fora»). Verificou-se que o R² da validação cruzada *leave-one-out* era bastante elevado (R² = 0,93). Em seguida, calculámos o DP da temperatura média diária no verão (junho–agosto) (variabilidade da temperatura no verão) e o DP da temperatura média diária no inverno (dezembro–fevereiro) (variabilidade da temperatura no inverno) para o endereço residencial de cada participante. A variabilidade da temperatura alta ou baixa foi definida dicotomicamente como mais alta ou mais baixa do que a mediana da variabilidade sazonal da temperatura.

Exposição a partículas finas (PM_{2,5})

Estimámos a exposição a PM_{2,5} com base nos Coeficientes da Extinção dos Aerossóis à Superfície (SEC, do inglês *Surface Extinction Coefficients*), calculados a partir da Profundidade Ótica de Aerossóis (AOD, do inglês *Aerosol Optical Depth*), obtida de dados de teledeteção dos dois satélites do *National Aeronautics and Space Administration Earth Observing System* (Sistema de Observação da Terra da NASA).¹⁸ Os dados de AOD foram originalmente obtidos com uma resolução de 10×10 km e foram corrigidos para uma resolução de 1×1 km por modificação do algoritmo do Espectrorradiómetro de Imagem de Resolução Moderada (MODIS, do inglês *Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer*).¹⁹ A relação entre os SEC e as PM_{2,5} por cada ano, desde 1998 a 2010, foi calibrada utilizando quadrículas com medições tanto dos SEC como das PM_{2,5}. Esta calibração anual foi em seguida utilizada para estimar as PM_{2,5} na localização residencial de cada participante. As concentrações estimadas de PM_{2,5} foram utilizadas em estudos anteriores nesta coorte para revelar a associação das PM_{2,5} com a mortalidade ou as hospitalizações.^{20–22}

Covariáveis individuais e ecológicas

Procedemos ao controlo para potenciais confundidores a nível individual, incluindo idade, sexo, estado civil, IMC, atividade física, tipo de habitação, grau de instrução, estado de tabagismo, medicação utilizada e gastos mensais pessoais. Uma vez que as unidades de planeamento terciário (TPU, do inglês *Tertiary Planning Unit*) constituem as unidades mais frequentemente utilizadas no relatório de censo da população em Hong Kong, calculámos o índice de carência social (SDI, do inglês *Social Deprivation Index*) para controlar a carência social ao nível das TPU. Os detalhes relativos ao cálculo do SDI foram descritos noutro artigo.^{23,24} Também controlámos a taxa de tabagismo (idade > 15 anos) a nível do distrito.

Análise estatística

Utilizámos modelos de riscos proporcionais de Cox para estimar a associação entre a variabilidade sazonal da temperatura e as doenças respiratórias incidentes. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data de inscrição até à primeira hospitalização devido a doenças respiratórias, morte ou 31 de dezembro de 2010 (censura), conforme o que tivesse ocorrido primeiro. Por forma a separar os efeitos independentes da variabilidade da temperatura no verão ou inverno, incluímos a temperatura média anual e a variabilidade da temperatura no verão e no inverno, em simultâneo, no modelo e tratámo-las como exposições variáveis no tempo. Para fazer isto, utilizámos a abordagem de processo de contagem no modelo de riscos proporcionais de Cox.²⁵ Controlámos para fatores de risco a nível individual, das TPU e do distrito, conforme mencionado anteriormente, e incluímos um termo linear por ano de seguimento, para ajustar para tendências temporais. Para permitir a possível não proporcionalidade do risco, a idade em anos foi tratada como a variável de estratificação. Também examinámos a idade (≤ 70 anos e > 70 anos), sexo (feminino e masculino), estado civil (casado e não casado), grau de instrução (inferior ao ensino básico, ensino básico e secundário ou superior), gastos mensais pessoais (baixo, médio e alto) e tipo de habitação (público e participado, particular e outros) como os potenciais modificadores dos efeitos de variabilidade sazonal da temperatura, incluindo um termo de interação entre a variabilidade sazonal da temperatura e um modificador de efeito num ponto temporal no modelo, sendo o valor p do termo de interação utilizado para indicar a significância estatística.

Realizámos várias análises de sensibilidade para testar a robustez dos nossos resultados. Primeiro, utilizámos ponderação de distância inversa para interpolar espacialmente a temperatura diária por cada participante e, em seguida, remodelámos o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. Em segundo lugar, para controlar doenças concorrentes, excluímos os participantes que morreram ou que tinham incidência de doenças respiratórias durante o primeiro ano após a inclusão ou excluímos os indivíduos que autorrelataram DPOC/asma na linha basal. Em terceiro lugar, tendo em conta que a concentração de PM_{2,5} pode variar de um ano para o outro, controlámos as PM_{2,5} variável no tempo além de todos os potenciais confundidores referidos anteriormente. Não controlámos as PM_{2,5} na análise principal, pois o papel da poluição do ar na associação entre a temperatura ambiente e a morbilidade ou mortalidade é complexo e não está totalmente elucidado.²⁶ Em quarto lugar, os participantes podiam ter mudado de residência durante os 10–13 anos de seguimento, pelo que excluímos os participantes que alteraram a sua morada. Por último, testámos o pressuposto de linearidade da variabilidade sazonal da temperatura, utilizando funções *spline* (por partes) cúbicas naturais com três df.

Os resultados foram expressos como RR por aumento de 1 °C na variabilidade sazonal da temperatura. Todas as análises foram realizadas no ambiente estatístico R V.3.3.0, com pacotes «geoR» para interpolar a temperatura ambiente diária do indivíduo, utilizando métodos de krigagem habituais, e «sobrevida» para análise de sobrevida para estimar o RR.

RESULTADOS

Um total de 66 820 pessoas idosas foram inscritas na coorte do estudo inicial. Após exclusão dos participantes sem informações de endereço suficientes para geocodificação ou com covariáveis em falta, uma amostra final de 61 446 (92,0%) foi incluída nas análises finais. A distribuição espacial destas 61 446 pessoas idosas é apresentada na figura 1.

Quadro 1 Características descritivas da coorte idosa chinesa prospectiva, na linha basal (1998–2001), por variabilidade sazonal da temperatura

Característica	Total	Variabilidade da temperatura no verão*		Variabilidade da temperatura no inverno [†]	
		(Média ± DP: 1,4 ± 0,2)		(Média ± DP: 3,2 ± 0,5)	
		Baixa (1,2 ± 0,1)	Alta (1,6 ± 0,1)	Baixa (3,0 ± 0,2)	Alta (3,4 ± 0,1)
Participantes, n	61 446	30 723	30 723	30 722	30 724
Covariáveis a nível individual					
Idade aquando da inclusão, ano, n (%)					
≤70	29 038 (47,3)	14 450 (47,0)	14 588 (47,5)	14 848 (48,3)	14 190 (46,2)
>70	32 408 (52,7)	16 273 (53,0)	16 135 (52,5)	15 874 (51,7)	16 534 (53,8)
Sexo, n (%)					
Masculino	20 933 (34,1)	10 384 (33,8)	10 549 (34,3)	10 930 (35,6)	10 003 (32,6)
Feminino	40 513 (65,9)	20 339 (66,2)	20 174 (65,7)	19 792 (64,4)	20 721 (67,4)
Quartis do IMC, n (%)					
1.º (< 21,6)	14 168 (23,1)	7 100 (23,1)	7 068 (23,0)	7 143 (23,3)	7 025 (22,9)
2.º–3.º (21,6–26,3)	31 178 (50,7)	15 574 (50,7)	15 604 (50,8)	15 616 (50,8)	15 562 (50,7)
4.º (> 26,3)	16 100 (26,2)	8 049 (26,2)	8 051 (26,2)	7 963 (25,9)	8 137 (26,5)
Estado de tabagismo, n (%)					
Nunca fumou	43 668 (71,1)	21 946 (71,4)	21 722 (70,7)	22 058 (71,8)	21 610 (70,3)
Ex-fumador	11 871 (19,3)	5830 (19,0)	6041 (19,7)	5791 (18,8)	6080 (19,8)
Fuma atualmente	5907 (9,6)	2947 (9,6)	2960 (9,6)	2873 (9,4)	3034 (9,9)
Exercício em dias/semana, n (%)					
Nunca (0)	9406 (15,3)	4667 (15,2)	4739 (15,4)	4784 (15,6)	4622 (15,0)
Médio (1–6)	7788 (12,7)	3996 (13,0)	3792 (12,3)	4172 (13,6)	3616 (11,8)
Alto (7)	44 252 (72,0)	22 060 (71,8)	22 192 (72,2)	21 766 (70,8)	22 486 (73,2)
Grau de instrução, n (%)					
Inferior ao ensino básico	28 241 (46,0)	14 201 (46,2)	14 040 (45,7)	13 268 (43,2)	14 973 (48,7)
Ensino básico	22 656 (36,9)	11 434 (37,2)	11 222 (36,5)	11 162 (36,3)	11 494 (37,4)
Ensino secundário ou superior	10 549 (17,2)	5088 (16,6)	5461 (17,8)	6292 (20,5)	4257 (13,9)
Tipo de habitação, n (%)					
Particular	32 458 (52,8)	16 359 (53,2)	16 099 (52,4)	18 239 (59,4)	14 219 (46,3)
Pública e comparticipada	25 096 (40,8)	12 503 (40,7)	12 593 (41,0)	10 664 (34,7)	14 432 (47,0)
Outra	3892 (6,3)	1861 (6,1)	2031 (6,6)	1819 (5,9)	2073 (6,7)
Despesas/mês em dólares dos EUA, n (%)					
Baixas (<128)	10 122 (16,5)	5021 (16,3)	5101 (16,6)	5169 (16,8)	4953 (16,1)
Médias (128–384)	42 151 (68,6)	21 092 (68,7)	21 059 (68,5)	20 576 (67,0)	21 575 (70,2)
Altas (≥ 385)	9173 (14,9)	4610 (15,0)	4563 (14,9)	4977 (16,2)	4196 (13,7)
Medicação tomada, n (%)					
Sim	32 627 (53,1)	16 397 (53,4)	16 230 (52,8)	16 430 (53,5)	16 197 (52,7)
Não	28 819 (46,9)	14 326 (46,6)	14 493 (47,2)	14 292 (46,5)	14 527 (47,3)
Covariável ao nível das TPU					
SDI (média ± DP)	13,8 (2,0)	13,9 (2,1)	13,8 (2,0)	14,0 (2,3)	13,7 (1,8)
Covariável ao nível de distrito					
Taxa de tabagismo (média ± DP)	11,6 (0,4)	11,6 (0,3)	11,5 (0,4)	11,6 (0,3)	11,5 (0,4)

*A variabilidade alta e baixa da temperatura no verão foi definida pela mediana (1,4 °C) do DP da média diária da temperatura no verão.

†A variabilidade alta e baixa da temperatura no inverno foi definida pela mediana (3,2 °C) do DP da média diária da temperatura no inverno.

IMC, índice de massa corporal; SDI, índice de carência social; TPU, unidades de planeamento terciário.

O quadro 1 apresenta as características descritivas na linha basal dos 61 446 participantes incluídos neste estudo. A idade média aquando da entrada nesta coorte era de 72 anos e as mulheres representavam 65,9% dos participantes. Um total de 14 168 (23,1%) participantes tinham um IMC inferior a 21,6, tendo 16 100 (26,2%) participantes um IMC superior a 26,3. A maioria dos participantes praticava atividade física sete dias/semana. Cerca de um quinto (19,3%) era ex-fumador e 9,6% eram fumadores ativos. Cerca de metade dos participantes (46,0%) tinha um grau de instrução inferior ao ensino básico. Quase metade dos participantes (53,1%) tomava medicação regularmente. Os participantes expostos a maior variabilidade da temperatura no inverno revelavam ter uma maior probabilidade de serem mais velhos, do sexo feminino, fumadores e terem menores gastos mensais pessoais, mas menor probabilidade de ter um grau de instrução ao nível do ensino secundário ou superior e de residirem numa habitação particular, quando comparados com os participantes expostos a uma menor variabilidade da temperatura no inverno (quadro 1). Não se observaram tendências a longo prazo aparentes no que se refere à média anual e temperaturas médias sazonais de 1998 a 2010, com base nas temperaturas monitorizadas pelas 22 estações meteorológicas (figura suplementar S1 disponível [online](#)).

Durante o período do estudo, as variabilidades da temperatura no verão e no inverno aproximavam-se ambas de uma distribuição normal (figura 2), com DP médios de 1,4 °C e 3,2 °C no verão e no inverno, respetivamente. Após 10-13 anos de seguimento (de 1998 a 2010), foram registadas 12 689 hospitalizações de urgência devido a doenças respiratórias, entre as quais a pneumonia e a DPOC representaram 52,6% (6672) e 24,2% (3075) dos casos, respetivamente (quadro 2).

Variabilidade sazonal da temperatura e doenças respiratórias incidentes

As associações da variabilidade da temperatura no verão e no inverno ao total de doenças respiratórias incidentes, pneumonia e DPOC são apresentadas no quadro 2. Nos modelos básicos, estratificados pela idade em anos e ajustados para sexo e ano do seguimento, a variabilidade da temperatura no verão não revelou estar associada a riscos acrescidos de doenças respiratórias incidentes totais, pneumonia ou DPOC. As associações entre a variabilidade da temperatura no inverno e as doenças respiratórias incidentes revelaram-se todas estatisticamente significativas. As RR foram modestamente atenuadas para a variabilidade da temperatura no verão nos modelos completamente ajustados,

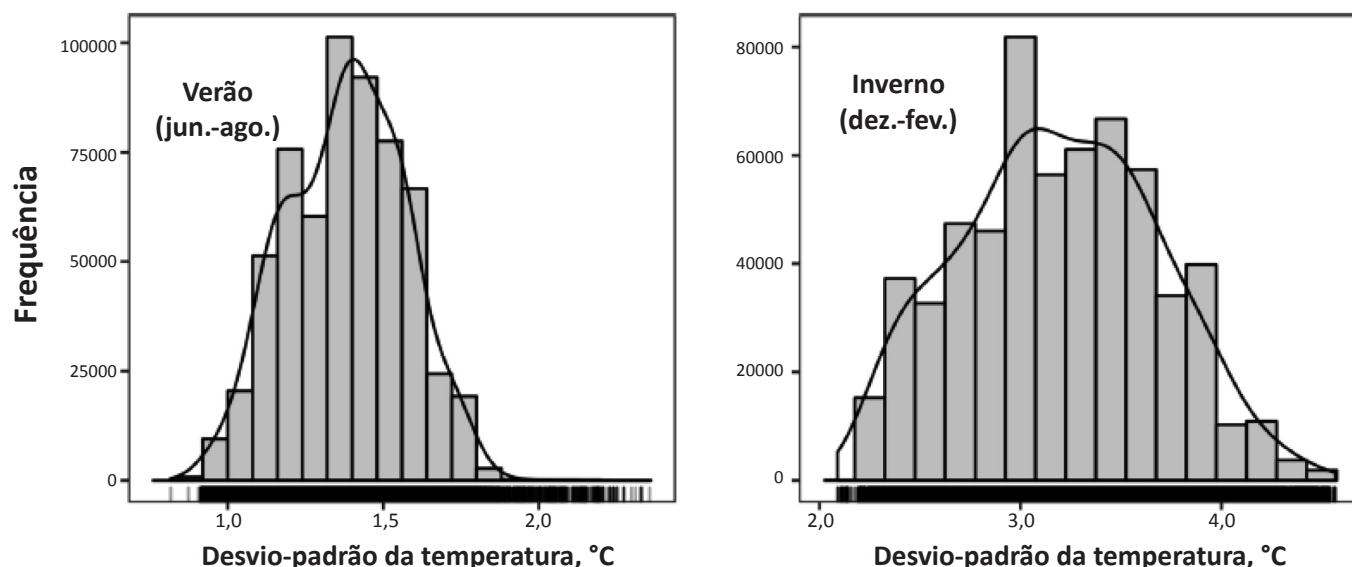


Figura 2 Distribuição do DP da média diária das temperaturas no verão e no inverno.

com ajuste adicional para temperatura média anual, estado civil, tipo de habitação, IMC, grau de instrução, gastos mensais pessoais, atividade física, medicação tomada, estado de tabagismo, SDI e taxa de tabagismo ao nível do distrito. Por exemplo, a RR totalmente ajustada para doenças respiratórias totais foi de 1,02 (0,80 a 1,29) comparativamente com 1,12 (0,91 a 1,39) no modelo básico. Os resultados para a variabilidade da temperatura no inverno também foram modestamente atenuados nos modelos completos, mas permaneceram estatisticamente significativos. A RR foi de 1,20 (1,08 a 1,32) para doenças respiratórias totais, 1,15 (1,01 a 1,31) para pneumonia e 1,41 (1,15 a 1,71) para DPOC por alteração de 1 °C na variabilidade da temperatura no inverno, nos modelos completamente ajustados.

Nesta coorte de idosos de Hong Kong, cerca de 11,1% dos idosos mudou de residência durante o período de seguimento. A exclusão desses participantes da análise não alterou substancialmente os resultados da regressão de Cox (quadro suplementar S1 disponível [online](#)). As análises de sensibilidade que excluíram participantes de acordo com outros critérios ou com controlo adicional para exposição a PM_{2,5} variável no tempo revelaram resultados semelhantes (quadro 3). Também utilizámos ponderação de distância inversa para interpolar espacialmente a temperatura diária por cada participante e remodelámos a regressão de riscos proporcionais de Cox, tendo verificado que os resultados eram semelhantes aos obtidos utilizando o método de krigagem comum (quadro suplementar S2 disponível [online](#)). Comparando os modelos lineares e de *spline* cúbica natural, não encontramos quaisquer evidências de abandono da linearidade para a associação entre variabilidade sazonal da temperatura e hospitalizações devido a doenças respiratórias.

Modificação de efeito para variabilidade sazonal de temperaturas

Examinámos as associações da variabilidade sazonal da temperatura com doenças respiratórias incidentes nos

modelos completamente ajustados, estratificados por idade (≤ 70 anos e > 70 anos), sexo (feminino e masculino), estado civil (casado e não casado), grau de instrução (inferior ao ensino básico, ensino básico e secundário ou superior), gastos mensais pessoais (baixo, médio e alto) e tipo de habitação (pública e compartilhado, particular e outros). Não foram observadas quaisquer diferenças significativas por características estratificadas, exceto no caso do sexo e dos gastos mensais pessoais para a variabilidade da temperatura no inverno (quadro 4). As mulheres e as pessoas com menores gastos pessoais mensais revelaram RR mais elevadas quando expostas a variabilidade da temperatura no inverno. As mulheres também exibiram um risco acrescido de hospitalizações devido a problemas respiratórios após exposição a variabilidade da temperatura no verão (quadro suplementar S3 disponível [online](#)).

DISCUSSÃO

Encontrámos associações entre a variabilidade da temperatura no inverno e o total de doenças respiratórias incidentes, pneumonia e DPOC, entre uma coorte idosa chinesa, prospetiva, que representava cerca de 9% de todos os idosos residentes em Hong Kong. Tais associações revelaram-se mais fortes em mulheres e nos participantes com uma posição socioeconómica mais baixa. Não encontramos nenhuma associação entre a variabilidade da temperatura no verão e doenças respiratórias incidentes.

Na literatura, a variabilidade da temperatura num dia, ou ao longo de alguns dias seguidos, tem sido consistentemente associada a casos de mortalidade ou hospitalização devido a problemas respiratórios.^{12, 27–30} Por exemplo, a amplitude térmica diurna foi geralmente associada a hospitalizações de urgência devido a problemas respiratórios no total, pneumonia e DPOC, nas quatro maiores cidades da Coreia, utilizando um desenho de estudo caso-cruzado, com emparelhamento de temperaturas.¹² Zhan *et al*²⁸ utilizaram os dados relativos a 106 comunidades

Quadro 2 RR e IC de 95% por 1 °C de aumento da variabilidade sazonal da temperatura para doenças respiratórias incidentes, na coorte idosa chinesa prospetiva de Hong Kong

Doenças incidentes	Casos	Variabilidade da temperatura no verão		Variabilidade da temperatura no inverno	
		Modelo básico*	Modelo completo†	Modelo básico*	Modelo completo†
Total de doenças respiratórias	12689	1,12 (0,91 a 1,39)	1,02 (0,80 a 1,29)	1,50 (1,39 a 1,62)	1,20 (1,08 a 1,32)
Pneumonia	6672	1,06 (0,78 a 1,43)	1,04 (0,75 a 1,44)	1,31 (1,18 a 1,46)	1,15 (1,01 a 1,31)
DPOC	3075	1,14 (0,75 a 1,74)	1,05 (0,65 a 1,69)	1,96 (1,67 a 2,30)	1,41 (1,15 a 1,71)

*Estratificado por idade em anos e ajustando para sexo e ano de seguimento; a variabilidade da temperatura no verão e a variabilidade da temperatura no inverno foram mutuamente ajustadas.

†Adicionalmente ajustado para temperatura média anual, estado civil, tipo de habitação, IMC, grau de instrução, gastos mensais pessoais, atividade física, medicação tomada, estado de tabagismo, índice de carência social e taxa de tabagismo ao nível do distrito.

IMC, índice de massa corporal.

Quadro 3 RR e IC de 95% por 1 °C de aumento da variabilidade sazonal da temperatura para doenças respiratórias incidentes, nas análises de sensibilidade

Doenças incidentes	Casos	Variabilidade da temperatura no verão		Variabilidade da temperatura no inverno	
		Modelo básico*	Modelo completo†	Modelo básico*	Modelo completo†
Excluindo as pessoas com doenças respiratórias incidentes ou que morreram no primeiro ano					
Total de doenças respiratórias	12110	1,11 (0,89 a 1,38)	1,01 (0,79 a 1,30)	1,47 (1,36 a 1,60)	1,18 (1,07 a 1,31)
Pneumonia	6591	1,07 (0,79 a 1,45)	1,06 (0,76 a 1,48)	1,31 (1,18 a 1,46)	1,16 (1,01 a 1,32)
DPOC	2877	1,14 (0,73 a 1,76)	1,05 (0,64 a 1,71)	1,92 (1,63 a 2,26)	1,36 (1,11 a 1,66)
Excluindo as pessoas com DPOC/asma autorrelatadas na linha basal					
Total de doenças respiratórias	10794	1,02 (0,81 a 1,29)	0,96 (0,74 a 1,25)	1,44 (1,32 a 1,57)	1,17 (1,05 a 1,30)
Pneumonia	5890	1,10 (0,80 a 1,52)	1,12 (0,79 a 1,59)	1,28 (1,14 a 1,43)	1,13 (0,98 a 1,31)
DPOC	1896	1,07 (0,62 a 1,85)	1,03 (0,56 a 1,90)	1,78 (1,45 a 2,17)	1,30 (1,01 a 1,67)
Adicionalmente ajustado para PM _{2,5} variáveis no tempo					
Total de doenças respiratórias	12689	1,12 (0,91 a 1,39)	1,08 (0,84 a 1,40)	1,50 (1,39 a 1,62)	1,18 (1,06 a 1,31)
Pneumonia	6672	1,06 (0,78 a 1,43)	1,07 (0,75 a 1,52)	1,31 (1,18 a 1,46)	1,17 (1,02 a 1,34)
DPOC	3075	1,14 (0,75 a 1,74)	1,15 (0,69 a 1,92)	1,96 (1,67 a 2,30)	1,41 (1,15 a 1,74)

*Estratificado por idade em anos e ajustando para sexo e ano de seguimento; a variabilidade da temperatura no verão e a variabilidade da temperatura no inverno foram mutuamente ajustadas.

†Adicionalmente ajustado para temperatura média anual, estado civil, tipo de habitação, IMC, grau de instrução, gastos mensais pessoais, atividade física, medicação tomada, estado de tabagismo, índice de carência social e taxa de tabagismo ao nível do distrito.

IMC, índice de massa corporal; PM_{2,5}, partículas finas com um diâmetro aerodinâmico $\leq 2,5 \mu\text{m}$.

do *National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study* (Estudo Nacional de Morbidade, Mortalidade e Poluição Atmosférica), realizado nos EUA entre 1987 e 2000, para investigar o efeito das alterações de temperatura entre dias seguidos (TCN, do inglês *Temperature Change between Neighbouring days*) sobre a mortalidade e descobriram efeitos proeminentes das TCN sobre a mortalidade devido a problemas respiratórios no total, pneumonia e DPOC.

No entanto, os potenciais efeitos sobre a saúde da variabilidade da temperatura ao longo de um período de tempo mais alargado (por exemplo, intrasazonal) raramente foram estudados. Identificamos três estudos epidemiológicos que tinham examinado anteriormente os impactos na saúde da variabilidade sazonal da temperatura, medida como o DP de temperatura intrasazonal, e todos esses estudos focaram a mortalidade.^{31–33} Que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a ligar a variabilidade sazonal da temperatura às hospitalizações devido a problemas respiratórios incidentes. Por conseguinte, os nossos achados podem enriquecer a nossa compreensão dos impactos sobre a saúde da variabilidade sazonal da temperatura.

No nosso estudo, encontramos uma associação positiva entre a variabilidade da temperatura no inverno e doenças respiratórias incidentes. Tal é consistente com estudos

anteriores que utilizaram a mortalidade como parâmetro de avaliação da saúde. Por exemplo, Shi *et al*³² relataram que, a cada aumento de 1 °C no DP da temperatura, no inverno, estava associado um aumento de 4,1% (IC de 95% 3,0 a 5,2%) no número de mortes anuais, utilizando dados Medicare relativos a 2,7 milhões de residentes de idade igual ou superior a 65 anos, nos anos 2000–2008, na região de Nova Inglaterra nos EUA.

Nas nossas análises, a variabilidade da temperatura no verão não revelou estar associada a doenças respiratórias incidentes, o que é inconsistente com estudos anteriores.^{31,33} Esta diferença pode dever-se a diferenças em termos de climas urbanos. Estudos envolvendo várias cidades sugeriram que as regiões quentes ou áreas com climas moderados no inverno têm efeitos do frio mais significativos do que os verificados com o calor.^{34, 35} Este fenómeno pode ser explicado pela adaptação a longo prazo, pois as pessoas residentes em áreas mais quentes são, no geral, mais sensíveis ao tempo frio.³⁶ Hong Kong tem um clima subtropical, sendo o verão quente e húmido. Estudos epidemiológicos sugeriram que os efeitos do calor em Hong Kong não são assim tão evidentes,^{14, 37, 38} possivelmente devido à utilização em larga escala de equipamentos de ar condicionado.

Quadro 4 RR e IC de 95% por 1°C de aumento na variabilidade da temperatura no inverno, estratificados por características da população da coorte idosa chinesa prospetiva de Hong Kong, 1998–2010

Características estratificadas	Total de doenças respiratórias (n = 12 689)			Pneumonia (n = 6672)			DPOC (n = 3075)		
	Casos	RR (IC de 95%)	P _{Interação}	Casos	RR (IC de 95%)	P _{Interação}	Casos	RR (IC de 95%)	P _{Interação}
Idade aquando da inclusão, ano									
≤70	3596	1,26 (1,10 a 1,45)		1599	1,27 (1,04 a 1,55)		855	1,46 (1,10 a 1,94)	
>70	9093	1,17 (1,05 a 1,30)	0,28	5073	1,12 (0,97 a 1,28)	0,19	2220	1,38 (1,12 a 1,71)	0,69
Sexo									
Masculino	5368	1,13 (1,02 a 1,26)		2901	1,06 (0,92 a 1,22)		1792	1,34 (1,09 a 1,66)	
Feminino	7321	1,24 (1,12 a 1,38)	0,01	3771	1,22 (1,06 a 1,40)	0,002	1283	1,49 (1,20 a 1,85)	0,18
Estado civil									
Não casado	6802	1,20 (1,09 a 1,34)		3607	1,17 (1,02 a 1,35)		1536	1,46 (1,18 a 1,80)	
Casado	5887	1,19 (1,07 a 1,32)	0,68	3065	1,13 (0,98 a 1,30)	0,40	1539	1,35 (1,09 a 1,68)	0,34
Grau de instrução									
Inferior ao ensino básico	6350	1,22 (1,10 a 1,35)		3300	1,19 (1,04 a 1,37)		1398	1,44 (1,16 a 1,78)	
Ensino básico	4557	1,17 (1,05 a 1,31)	0,28	2388	1,10 (0,95 a 1,28)	0,13	1268	1,37 (1,10 a 1,71)	0,55
Ensino secundário ou superior	1782	1,14 (1,00 a 1,31)	0,22	984	1,11 (0,93 a 1,32)	0,30	409	1,38 (1,05 a 1,82)	0,73
Tipo de habitação									
Pública e comparticipada	5544	1,19 (1,07 a 1,33)		2862	1,22 (1,05 a 1,41)		1403	1,43 (1,14 a 1,79)	
Particular	5714	1,22 (1,10 a 1,35)	0,53	3002	1,11 (0,97 a 1,28)	0,06	1340	1,43 (1,16 a 1,77)	0,98
Outra	1431	1,15 (1,00 a 1,32)	0,56	808	1,15 (0,96 a 1,37)	0,44	332	1,27 (0,96 a 1,69)	0,37
Despesas/dinheiro em dólares dos EUA									
Baixas (<128)	1857	1,32 (1,16 a 1,50)		1001	1,25 (1,05 a 1,48)		427	1,34 (1,02 a 1,75)	
Médias (128–384)	8700	1,18 (1,07 a 1,31)	0,03	4508	1,14 (1,00 a 1,31)	0,17	2181	1,45 (1,19 a 1,78)	0,43
Altas (≥ 385)	2132	1,17 (1,03 a 1,33)	0,03	1163	1,12 (0,95 a 1,32)	0,19	467	1,22 (0,93 a 1,59)	0,51

Os mecanismos biológicos que associam a variabilidade sazonal da temperatura a doenças respiratórias incidentes ainda não estão esclarecidos, embora tenham sido postuladas explicações plausíveis. Foi demonstrado que a variabilidade da temperatura afeta a capacidade do sistema imunitário para resistir a agentes infecciosos e causa respostas nasais inflamatórias em doentes com rinite alérgica persistente, o que pode despoletar acontecimentos respiratórios.^{39, 40} De igual modo, foi relatado que a exposição a variabilidade sazonal da temperatura impede a capacidade da pessoa para se adaptar ao clima local, o que pode aumentar a probabilidade de acontecimentos adversos de saúde, como doenças respiratórias.^{41, 42} Por exemplo, locais com maior variabilidade sazonal da temperatura revelaram associações mais fortes entre a temperatura diária e a mortalidade.^{35, 43}

Encontrámos maiores efeitos da variabilidade da temperatura no inverno entre o sexo feminino, o que é consistente com os estudos anteriores da variabilidade da temperatura a curto prazo.⁴⁴⁻⁴⁶ A razão prende-se, provavelmente, com diferenças biológicas. Verificámos que os idosos com menores gastos pessoais mensais eram mais sensíveis ao aumento da variabilidade da temperatura no inverno. Os baixos gastos pessoais mensais são considerados um indicador de baixa posição socioeconómica. A maior vulnerabilidade das pessoas com baixo estatuto socioeconómico pode estar relacionada com um pior estado de saúde na linha basal, a acesso limitado a cuidados de saúde e a piores condições de vida.^{46, 47}

Este estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, obtivemos a primeira ocorrência de hospitalizações devido a doenças respiratórias após a inscrição no estudo. Não estavam disponíveis informações sobre as hospitalizações devido a doença respiratória antes da inscrição no estudo, pelo que não nos foi possível identificar participantes que tinham tido doenças respiratórias anteriormente. No entanto, a análise de sensibilidade excluindo os participantes com DPOC/asma autorrelatadas na linha basal revelou estimativas similares, que confirmaram a robustez dos nossos achados. Em segundo lugar, os participantes eram voluntários, sendo elegíveis para inclusão todos os residentes de idade igual ou superior a 65 anos. Assim, os participantes nesta coorte de estudo podiam estar mais consciencializados para as questões de saúde do que o resto da população idosa de Hong Kong.¹³ Em terceiro lugar, a associação observada entre a variabilidade sazonal da temperatura e as hospitalizações devido a doença respiratória pode estar relacionada com a perceção dos residentes da modificação da temperatura devido à humidade e ao arrefecimento causado pelo vento, fatores estes para os quais ainda não estão disponíveis quaisquer dados espaciais de alta resolução. Por último, os comportamentos individuais da adaptação doméstica, como a utilização de aquecedores ou de ar condicionado, podem afetar a exposição pessoal dos residentes à variabilidade sazonal da temperatura, medida apenas por estações meteorológicas no exterior. Embora tenhamos incluído o tipo de casa no modelo de regressão, continua a ser possível que as associações observadas possam ter sido afetadas por erro de classificação da exposição à temperatura. Apesar destas limitações, este é um dos poucos estudos que examinam os impactos da variabilidade sazonal da temperatura sobre as hospitalizações. Os nossos achados podem ajudar a compreender melhor o impacto das alterações climáticas.

Em conclusão, este estudo proporciona evidências de que a variabilidade da temperatura no inverno aumenta os riscos de doenças respiratórias no total, pneumonia e DPOC em pessoas idosas. Estes achados devem ajudar a compreender melhor os impactos sobre a saúde das alterações climáticas.

Agradecimentos Gostaríamos de agradecer ao Serviço de Saúde do Idoso do Departamento de Saúde por fornecer os dados da coorte, a Autoridade Hospitalar para fornecer os dados de internação hospitalar e o Departamento de Proteção Ambiental para fornecer os dados de poluição do ar.

Contribuições FL e LT contribuíram para a concepção e desenho do estudo. Interpretaram os resultados; RSL e CMW recolheram os dados da coorte; SS e HQ realizaram análises estatísticas; SS, FL, JEH, YW e LT elaboraram o manuscrito para conteúdo intelectual importante. Todos os autores reviram criticamente e aceitaram a versão final do manuscrito.

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

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética A aprovação de ética foi obtida do Comité de Ética da Faculdade de Medicina, da Universidade de Hong Kong e do Departamento de Saúde de Hong Kong.

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

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

REFERÊNCIAS

- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-75.
- World Health Organization. The top 10 causes of death 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (accessed 5 Jun 2017).
- Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, et al. Climate change and human health: impacts, vulnerability and public health. *Public Health* 2006;120:585-96.
- Meehl GA, Tebaldi C. More intense, more frequent, and longer lasting heat waves in the 21st century. *Science* 2004;305:994-7.
- Rahmstorf S, Coumou D. Increase of extreme events in a warming world. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:17905-9.
- Stocker T. Climate change 2013: the physical science basis: Working Group I contribution to the Fifth assessment report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
- Coumou D, Rahmstorf S. A decade of weather extremes. *Nat Clim Chang* 2012;2:491-6.
- Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al. Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009;34:295-302.
- Mirsaieidi M, Motahari H, Taghizadeh Khamesi M, et al. Climate change and respiratory infections. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1223-30.
- Group TE. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet* 1997;349:1341-6.
- Lam HC, Li AM, Chan EY, et al. The short-term association between asthma hospitalisations, ambient temperature, other meteorological factors and air pollutants in Hong Kong: a time-series study. *Thorax* 2016;71:1097-109.
- Lim YH, Hong YC, Kim H. Effects of diurnal temperature range on cardiovascular and respiratory hospital admissions in Korea. *Sci Total Environ* 2012;417: 4185-60.
- Schooling CM, Chan WM, Leung SL, et al. Cohort Profile: Hong Kong Department of Health Elderly Health Service Cohort. *Int J Epidemiol* 2016;45:64-72.
- Tian L, Qiu H, Sun S, et al. Emergency Cardiovascular Hospitalization Risk Attributable to Cold Temperatures in Hong Kong. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:135-42.
- Jarvis CH, Stuart N. A Comparison among Strategies for Interpolating Maximum and Minimum Daily Air Temperatures. Part II: The Interaction between Number of Guiding Variables and the Type of Interpolation Method. *Journal of Applied Meteorology* 2001;40:1075-84.
- Tabios GQ, Salas JD. A comparative analysis of techniques for spatial interpolation of precipitation. *J Am Water Resour Assoc* 1985;21:365-80.
- Deutsch CV, Journel AG. Geostatistical software library and user's guide. New York: Oxford University Press, 1992;119-147.
- NASA (National Aeronautics and Space Administration). NASA's Earth Observing System Homepage. Washington, DC: NASA (National Aeronautics and Space Administration), 2013.
- Li C, Akh L, Mao J, et al. Retrieval, validation, and application of the 1-km aerosol optical depth from MODIS measurements over Hong Kong. *IEEE Trans Geosci Remote Sens* 2005;43:2650-8.
- Wong CM, Lai HK, Tsang H, et al. Satellite-Based Estimates of Long-Term Exposure to Fine Particles and Association with Mortality in Elderly Hong Kong Residents. *Environ Health Perspect* 2015;123:1167-72.
- Wong CM, Tsang H, Lai HK, et al. Cancer Mortality Risks from Long-term Exposure to Ambient Fine Particle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:839-45.
- Qiu H, Sun S, Tsang H, et al. Fine particulate matter exposure and incidence of stroke: A cohort study in Hong Kong. *Neurology* 2017;88:1709-17.
- Wong CM, Ou CQ, Chan KP, et al. The effects of air pollution on mortality in socially deprived urban areas in Hong Kong, China. *Environ Health Perspect* 2008;116:1189-94.
- Wong CM, Hedley AJ, Lam TH, et al. Estimation of variations in health care needs between small areas in HK using routine statistics on morbidity, mortality and socioeconomic and demographic characteristics of the population. Hong Kong: Health, Welfare and Food Bureau, 1999.
- Andersen PK, Gill RD. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study. *The Annals of Statistics* 1982;10:1100-20.
- Buckley JP, Samet JM, Richardson DB. Commentary: Does air pollution confound studies of temperature? *Epidemiology* 2014;25:242-5.
- Wang MZ, Zheng S, He SL, et al. The association between diurnal temperature range and emergency room admissions for cardiovascular, respiratory, digestive and genitourinary disease among the elderly: a time series study. *Sci Total Environ* 2013;456-457:370-5.
- Zhan Z, Zhao Y, Pang S, et al. Temperature change between neighboring days and mortality in United States: A nationwide study. *Sci Total Environ* 2017;584- 585:1152-61.
- Liang WM, Liu WP, Kuo HW. Diurnal temperature range and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Int J Biometeorol* 2009;53:17-23.
- Lim YH, Reid CE, Mann JK, et al. Diurnal temperature range and short-term mortality in large US communities. *Int J Biometeorol* 2015;59:1311-9.
- Shi L, Kloog I, Zanobetti A, et al. Impacts of Temperature and its Variability on Mortality in New England. *Nat Clim Chang* 2015;5:988-91.
- Shi L, Liu P, Wang Y, et al. Chronic effects of temperature on mortality in the Southeastern USA using satellite-based exposure metrics. *Sci Rep* 2016;6:30161.
- Zanobetti A, O'Neill MS, Gronlund CJ, et al. Summer temperature variability and long-term survival among elderly people with chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:6608-13.
- Medina-Ramón M, Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatization and effect modification in 50 US cities. *Occup Environ Med* 2007;64:827-33.
- Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of weather on respiratory and cardiovascular deaths in 12 US cities. *Environ Health Perspect* 2002;110:859-63.
- Anderson BG, Bell ML. Weather-related mortality: how heat, cold, and heat waves affect mortality in the United States. *Epidemiology* 2009;20:205-13.
- Yi W, Chan AP. Effects of temperature on mortality in Hong Kong: a time series analysis. *Int J Biometeorol* 2015;59:927-36.
- Sun S, Tian L, Qiu H, et al. The influence of pre-existing health conditions on short-term mortality risks of temperature: Evidence from a prospective Chinese elderly cohort in Hong Kong. *Environ Res* 2016;148:7-14.
- Bull GM. The weather and deaths from pneumonia. *Lancet* 1980;1:1405-8.
- Graudenz GS, Landgraf RG, Jancar S, et al. The role of allergic rhinitis in nasal responses to sudden temperature changes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1126-32.
- Nielsen B, Hales JR, Strange S, et al. Human circulatory and thermoregulatory adaptations with heat acclimation and exercise in a hot, dry environment. *J Physiol* 1993;460:467-85.
- Lee M, Nordio F, Zanobetti A, et al. Acclimatization across space and time in the effects of temperature on mortality: a time-series analysis. *Environ Health* 2014;13:89.
- Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001;12:662-7.
- Lim YH, Park AK, Kim H. Modifiers of diurnal temperature range and mortality association in six Korean cities. *Int J Biometeorol* 2012;56:33-42.
- Zhou X, Zhao A, Meng X, et al. Acute effects of diurnal temperature range on mortality in 8 Chinese cities. *Sci Total Environ* 2014;493:92-7.
- Yang J, Liu HZ, Ou CQ, et al. Global climate change: impact of diurnal temperature range on mortality in Guangzhou, China. *Environ Pollut* 2013;175:131-6.
- O'Neill MS, Zanobetti A, Schwartz J. Modifiers of the temperature and mortality association in seven US cities. *Am J Epidemiol* 2003;157:1074-82.

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação dos diagnósticos de tuberculose de infecção latente, utilizando uma análise de classe latente

Jason E Stout,¹ Yanjue Wu,² Christine S Ho,³ April C Pettit,⁴ Pei-Jean Feng,³ Dolly J Katz,³ Smita Ghosh,³ Thara Venkatappa,³ Ruiyan Luo,⁵ em nome do Consórcio de Estudos Epidemiológicos da Tuberculose

►Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2018-211715>).

¹Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

²Northrop Grumman, McLean, Virginia, USA

³Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

⁴Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA

⁵Department of Epidemiology and Biostatistics, Georgia State University, School of Public Health, Atlanta, Georgia, USA

Correspondência para

Dr Jason E Stout, Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA; stout002@mc.duke.edu

Recebido a 21 de fevereiro de 2017

Revisto a 7 de maio de 2018

Aceite a 4 de junho de 2018

Publicado primeiro online a 7 de julho de 2018

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)). 2018. Nenhuma reutilização comercial. Veja direitos e permissões. Publicado por BMJ.

RESUMO

Contexto A ausência de um teste de referência padrão para a TB de infecção latente impediu a medição direta das características de testagem do teste tuberculínico cutâneo e as determinações de liberação do interferon- γ (QuantiFERON Gold No-Tube e T-SPOT).

Objetivo Estimamos a sensibilidade/especificidade dos testes e a prevalência da tuberculose de infecção latente numa coorte prospectiva de 10 740 participantes em elevado risco de infecção latente, com base nos EUA.

Métodos Foi utilizada a análise de classe latente bayesiana para calcular a sensibilidade/especificidade dos testes e a prevalência de TB de infecção latente entre subgrupos de idade, de nascimento no estrangeiro fora dos EUA e de infecção com VIH.

Resultados A prevalência de TB de infecção latente variou entre 4,0%, nos indivíduos com idade <5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, e 34,0%, nos indivíduos com idade $\geq$ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro. A sensibilidade do teste variou entre 45,8%, para o T-SPOT.TB nos indivíduos com idade $\geq$ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro, e 80,7% para o teste tuberculínico cutâneo nos indivíduos com idade $\geq$ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro. O teste cutâneo foi menos específico que o ensaio de liberação do interferon- γ , em particular nas populações de indivíduos nascidos no estrangeiro (por exemplo, o teste cutâneo teve uma especificidade de 70,0% nos indivíduos com idade $\geq$ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, contra 98,5% e 99,3% de especificidade para o QuantiFERON e o T-SPOT, respetivamente). O valor preditivo positivo do teste tuberculínico cutâneo variou entre 10,0%, para crianças com <5 anos de idade nascidas no estrangeiro, e 69,2%, para indivíduos seropositivos para o VIH nascidos no estrangeiro com $\geq$ 5 anos de idade; os valores preditivos positivos do QuantiFERON (41,4%) e do T-SPOT.TB (77,5%) também foram baixos para os indivíduos seropositivos para o VIH nascidos nos EUA com $\geq$ 5 anos de idade.

Conclusões Estes dados confirmam as *guidelines* no sentido de utilizar preferencialmente os ensaios de liberação do interferon γ para as populações de indivíduos nascidos no estrangeiro e evitar o rastreio da TB de infecção latente em populações de baixo risco.

Número de registo do ensaio NCT01622140.

INTRODUÇÃO

Os testes e tratamentos específicos para a tuberculose de infecção latente (TBIL) são um componente essencial dos esforços de eliminação de TB em países com uma baixa incidência de TB. No entanto, o diagnóstico de TBIL é dificultado pela natureza imperfeita dos três testes de diagnóstico existentes: o teste tuberculínico cutâneo (TST), o QuantiFERON Gold In-Tube (Qiagen,

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual o desempenho três testes existentes para a TB latente numa coorte de grandes dimensões de pessoas com risco elevado num país de baixa incidência, utilizando uma análise de classe latente, dada a inexistência de um teste de referência padrão para a TB latente?

Que conclusão foi alcançada?

► A sensibilidade aos testes foi, quando muito, moderada; a especificidade foi boa para os ensaios de libertação do interferon γ , mas moderada para o teste tuberculínico cutâneo, resultando em fracos valores preditivos positivos do teste em populações cruciais, como crianças e pessoas infetadas com o VIH.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o primeiro estudo que examina diretamente as características de testagem dos três testes existentes para a TB latente sem utilizar marcadores alternativos imperfeitos e fornece dados chave para populações importantes, como crianças pequenas.

Germantown, Maryland) e o T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Marlborough, Massachusetts). Um obstáculo importante à compreensão do melhor modo de utilização destes testes na prática clínica é a ausência de um teste de referência padrão para TBIL, que indique sem margem para dúvidas a existência de infecção. Esta ausência impede tanto a avaliação das características de testagem (sensibilidade e especificidade) como a avaliação exata da prevalência de TBIL entre as populações de interesse. A avaliação do desempenho dos testes baseou-se: (A) na proporção de testes positivos entre doentes com TB confirmada como medida de sensibilidade, (B) na proporção de resultados negativos entre as populações em risco baixo como uma medição da especificidade e (C) na correlação entre a exposição a TB infecciosa e a probabilidade de um resultado positivo nos testes.¹⁻³ Estas alternativas são todas imperfeitas, na melhor das hipóteses, e, na pior, enganosas. Por exemplo, a capacidade do sistema imunitário para responder aos antígenos de TB, que tem de existir para um teste de TBIL ser positivo, pode ser diferente num indivíduo doente de TB com replicação ativa dos bacilos, em comparação com a TBIL,^{4,5} com os bacilos em estado latente. Do mesmo modo, os indivíduos com baixo risco de TBIL residem em áreas de baixa incidência e são muitas vezes socioeconómica e demográfica-

Para citar: Stout JE, Wu Y, Ho CS, et al. Thorax 2018;73:1062–1070.

mente diferentes dos indivíduos que residem em áreas de elevada incidência. Estas diferenças podem estar associadas a exposição diferencial a micobactérias não tuberculosas e ao *Mycobacterium leprae*, ambas com potencial de reação cruzada com os testes para TBIL e para afetar a especificidade dos testes medida.^{6,7} Estudos que examinaram a associação entre um resultado de teste positivo e o subsequente risco de evolução para TB ativa constituem o melhor padrão de referência disponível, apesar de o estudo ser imperfeito, limitado por uma taxa reduzida de acontecimentos e confundido por uma aceitação diferenciada do tratamento da TBIL.⁸⁻¹⁰

A análise de classe latente (LCA) é uma técnica estatística que oferece um método alternativo para a compreensão das características do teste quando não estiver disponível qualquer norma de eleição. A LCA foi amplamente utilizada em ciências sociais, mas está agora a ser cada vez mais utilizada para examinar os testes de diagnóstico em medicina.¹¹ Usa os padrões de resultados do teste observados para calcular a prevalência da condição subjacente, que, de outro modo, não pode ser diretamente observada, bem como a sensibilidade e a especificidade dos testes. Utilizamos a LCA para compreender os três testes disponíveis para TBIL numa coorte de indivíduos com alto risco de TBIL.

MÉTODOS

Examinámos uma coorte de participantes inscritos num estudo prospetivo para avaliar a capacidade preditiva de testes disponíveis para TBIL. Os *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças) apoiaram o estudo através da *Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium* - TBESC (Consórcio de Estudos Epidemiológicos sobre Tuberculose), uma parceria de instituições académicas e programas de controlo de TB em 11 Estados dos Estados Unidos. Dezas seis clínicas do TBESC selecionaram crianças e adultos com alto risco de TBIL e submeteram-nos simultaneamente a um TST, um teste QuantiFERON Gold In-Tube (QFT-IT) e um teste de T-SPOT.TB (TSPOT); uma 17.ª clínica utilizou apenas o TST e o QFT-IT, porque o TSPOT não estava inicialmente disponível. Todos os participantes tinham, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco de TBIL ou de progressão para TB: (1) contacto próximo com um doente de TB infecciosa; (2) imigração recente (≤ 5 anos) a partir de um país com taxas mode-

radas de TB (por exemplo, México); (3) imigração em qualquer altura a partir de um país com taxas elevadas de TB (por exemplo, Índia); (4) residência recente (≤ 5 anos) por um período ≥ 30 dias num país com taxas elevadas de TB; (5) pertença a um grupo com elevada prevalência ($\geq 25\%$) local de TBIL (por exemplo, os sem-abrigo); ou (6) um diagnóstico de infeção por VIH.

O pessoal treinado para o estudo recolheu no momento da inscrição dos participantes informações demográficas e sobre riscos relacionados com a TBIL. Todos os participantes foram avaliados relativamente à TB no momento da sua inscrição e serão seguidos os intervalos de 6 meses durante 2 anos ou até ao diagnóstico de TB; o emparelhamento dos nomes de participantes para registos de TB deverá continuar até 2021. Os participantes que tinham TB aquando da inscrição foram excluídos desta análise. Todos os participantes assinaram um consentimento informado, assentimento ou autorização parental. O estudo foi registado em *clinicaltrials.gov* (identificador NCT01622140).

As inscrições para o estudo começaram a 20 de julho de 2012 e terminaram em abril de 2017. A presente LCA inclui participantes inscritos no período entre 20 de julho de 2012 e 8 de setembro de 2014. A figura 1 inclui um fluxograma dos participantes incluídos e o quadro suplementar S1 disponível *online* apresenta a sua comparação com os participantes excluídos.

Os testes de invariância de medição entre grupos foram realizados com PROC LCA¹² em SASV.9.4. Com base em dados publicados,^{1,13,14} havia uma forte convicção de que existiriam diferenças nas características dos testes entre os seguintes grupos: (A) indivíduos seropositivos para o VIH e indivíduos seronegativos para o VIH; (B) indivíduos nascidos no estrangeiro e indivíduos nascidos em Estados e territórios dos EUA; e (C) indivíduos com idade ≥ 5 anos e indivíduos com idade < 5 anos. Testámos a invariância de medição entre estes grupos por meio da comparação sequencial de um modelo com assumida invariância de medição com outro modelo que permitia a livre variação dos parâmetros ρ (ou seja, sensibilidade e especificidade), examinando as diferenças nos valores G^2 (uma medição da qualidade de ajuste) para cada modelo. Partimos do princípio de que as diferenças seguem uma distribuição χ^2 com o df igual às diferenças de df entre modelos. Rejeitámos a hipótese de invariância de medição em todos os três grupos ($p < 0,05$ para todas as três comparações) e dividimos a coorte

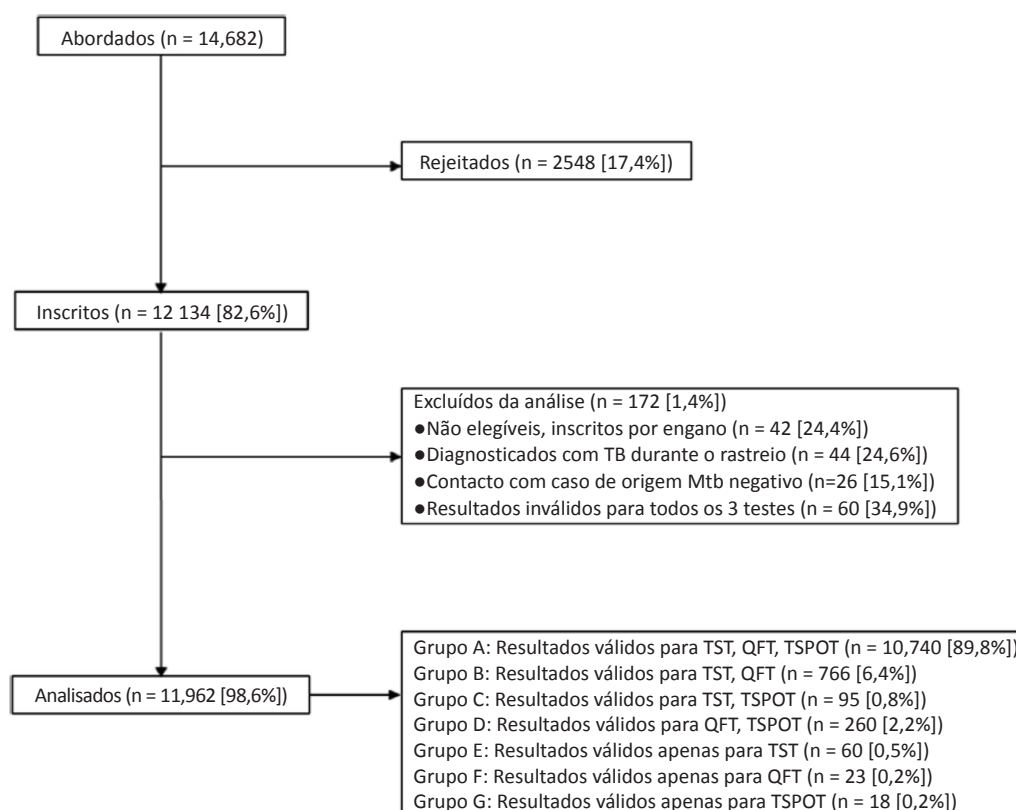


Figura 1 Fluxograma dos participantes inscritos. QFT, QuantiFERON Gold In-Tube; TSPOT, T-SPOT.TB; TST, teste tuberculínico cutâneo.

em grupos de análise, com base em permutações das três variáveis de agrupamento (estado de VIH, nascimento no estrangeiro e idade ≥ 5 anos). Uma vez que o número de participantes em determinados grupos era limitado, com poucas probabilidades de obter resultados sólidos, concentrámo-nos em cinco grupos, com ≥ 100 participantes cada um: (A) nascidos no estrangeiro, seronegativos para o VIH e com idade ≥ 5 anos; (B) nascidos no estrangeiro, seropositivos para o VIH e com idade ≥ 5 anos; (C) nascidos no estrangeiro, seronegativos para o VIH e com idade < 5 anos; (D) nascidos nos EUA, seronegativos para o VIH e com idade ≥ 5 anos; e (E) nascidos nos EUA, seropositivos para o VIH e com idade ≥ 5 anos.

Os testes QFT e TSPOT foram realizados utilizando protocolos clínicos padrão em cada local; como este foi um estudo pragmático, não foram feitos esforços especiais para uniformizar os procedimentos de laboratório em todos os locais. Incluímos apenas os dados de participantes com resultados válidos para os três testes. Utilizámos o corte internacional para o TSPOT (seis ou mais manchas como resultado positivo e cinco ou menos manchas como resultado negativo),¹⁵ uma vez que a interpretação utilizada nos EUA com base numa zona-limite¹⁶ teria exigido a rejeição de todos os resultados situados na zona-limite (cinco, seis ou sete manchas); também executámos os modelos utilizando o corte dos EUA e considerando os resultados da zona-limite negativos. Utilizámos *guidelines* atuais dos CDC para a interpretação do TST.¹⁷ Utilizámos os valores de corte padrão do fabricante para o QFT-IT.¹⁸ Como todos os testes se baseiam imunologicamente em antígenos sobrepostos, suspeitámos que não seria válida a hipótese de uma independência condicional dos testes (depois de ter em consideração o estado de verdadeira classe latente). Por conseguinte, criámos dois modelos de classe latente para cada grupo, um utilizando uma modificação do método de Qu *et al*¹⁹ que incluía um efeito aleatório para ter em conta uma dependência condicional, e outro que reduzia o efeito aleatório a zero (isto é, assumindo uma independência condicional). Utilizámos para ambos os modelos uma abordagem bayesiana,²⁰ com distribuições prévias baseadas na literatura para a sensibilidade dos testes e distribuições prévias amplas para a especificidade e a prevalência (quadro 1). As distribuições prévias baseadas na literatura foram utilizadas para a sensibilidade porque a proporção de indivíduos testados que posteriormente evoluem para TB ativa constitui um bom indicador da sensibilidade dos testes, enquanto que as distribuições prévias amplas foram utilizadas para os outros parâmetros devido ao facto de não existir na literatura nenhum indicador igualmente bom para a especificidade dos testes ou para a prevalência de TBIL. As distribuições prévias baseadas na literatura para a sensibilidade dos testes representam uma média ponderada de doentes que foram testados para TBIL e sofreram posteriormente de TB (quadros suplementares S2 e S3 disponíveis *online*). Por exemplo, a distribuição prévia para a sensibilidade do TST para os indivíduos seronegativos para o VIH-seronegativos baseia-se em 180 contactos, conforme referidos na literatura, que tinham efetuado um TST, sido prospetivamente seguidos e desenvolvido subsequentemente TB. 143 destes indivíduos tiveram um resultado positivo no TST; a estimativa pontual para a sensibilidade seria de 143/180 e a distribuição prévia representando esses dados seria uma distribuição beta (143,37). As distribuições prévias de adultos seronegativos para VIH foram obtidas a partir de uma simples soma de estudos de contactos com indivíduos portadores de TB; as distribuições prévias de outros grupos (adultos seropositivos para o VIH e crianças com < 5 anos de idade) foram obtidas a partir dos estudos realizados nestas populações. Para avaliar mais profundamente a robustez dos modelos de classe latente, dividimos o TSPOT em dois testes separados (os resultados do painel A e do painel B), aplicando a cada um deles o mesmo corte para um teste positivo (cinco ou mais manchas mais que a placa de controlo). Executámos em seguida para cada grupo quatro modelos de teste (TST, QFT-IT, TSPOT painel A e TSPOT painel B). Utilizámos o R V.3.3.0 (*software* de código aberto, Fundação R, Viena, Áustria) e o JAGS (Just Another Gibbs Sampler, disponível em <http://mcmc-jags.sourceforge.net/>) V.4.2.0 (*software* de código aberto) com o auxílio do pacote *runjags* (V.3.2), para a implementação destes modelos, e o método de amostragem de Monte com cadeias de Markov para calcular as distribuições dos parâmetros. Foram utilizadas quatro cadeias independentes em cada modelo. As primeiras 1000 amostras e as 5000

amostras subsequentes foram utilizadas para a adaptação e depuração (*burn-in*) dos modelos, com posterior amostragem de um mínimo de 20 000 iterações ou iterações suficientes para obter uma estatística de Gelman-Rubin $< 1,05$ para todos os parâmetros de sensibilidade, especificidade e prevalência, consoante o que fosse mais elevado.

Os modelos que assumiam os testes como condicionalmente independentes (ou seja, sem um efeito aleatório) proporcionaram estimativas de sensibilidade mais elevadas para os três testes e estimativas de prevalência inferiores em comparação com os modelos que incluíam um efeito aleatório para ter em conta uma dependência condicional (figura 2 e figura suplementar S1 disponível *online*). Adicionalmente, as médias das estimativas de sensibilidade posteriores para os modelos que assumiam uma independência condicional encontravam-se frequentemente fora dos intervalos de credibilidade de 95% das estimativas anteriores de sensibilidade baseadas na literatura. Por outro lado, as estimativas de sensibilidade para os modelos que tiveram em conta uma dependência condicional estão, em geral, dentro dos intervalos de credibilidade para a distribuição prévia baseada em evidências. Concentrámo-nos, por conseguinte, no modelo com dependência condicional (efeitos aleatórios) para comunicações adicionais.

A fim de avaliar a validade da medida da classe latente, criámos uma variável de exposição para os participantes nascidos no estrangeiro como estimativa das oportunidades para uma pessoa ser exposta a TB e infetada com TB. Esta variável alternativa de exposição foi calculada multiplicando a idade no momento da imigração pela incidência de TB no país de origem estimada pela OMS em 2012.²¹ Atribuímos cada participante a uma classe latente (TBIL ou ausência de TBIL) de probabilidade igual ao valor da média bayesiana posterior da probabilidade de pertencer a essa classe calculada a partir do modelo e examinámos a relação entre o quartil da variável de exposição e o estado estimado de TBIL (definido pela inclusão na classe latente). Utilizou-se o teste do χ^2 para avaliar esta relação.

RESULTADOS

Foi inscrito no estudo no período entre 20 de julho de 2012 e 28 de setembro de 2014 um total de 12 134 participantes. Destes, 10 740 apresentaram resultados válidos para os três testes e foram incluídos no nosso estudo. O Quadro 2 apresenta um resumo das características demográficas destes participantes. O Quadro 3 inclui um resumo das combinações de testes para cada um dos cinco grupos avaliados, e o quadro suplementar S4 disponível *online* apresenta o mesmo resumo considerando negativos os resultados na zona-limite dos EUA. Certas combinações de testes estavam ausentes ou foram raramente encontradas em alguns grupos (por exemplo, TST negativo com QFT-IT e TSPOT positivos em crianças com idade < 5 anos, seronegativas para o VIH, nascidas no estrangeiro).

O Quadro 4 apresenta as estimativas de prevalência de TBIL, bem como as características de teste dos cinco grupos, provenientes do modelo de três testes com efeitos aleatórios. A prevalência de TBIL nos grupos variou entre 4,0%, nas crianças com idade < 5 anos, seronegativas para o VIH, nascidas no estrangeiro, e 34,0%, nos indivíduos com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH, nascidos no estrangeiro. A sensibilidade dos testes variou largamente entre os grupos, sendo as estimativas pontuais para a sensibilidade dos três testes geralmente mais baixas nos indivíduos seropositivos para o VIH, em comparação com os indivíduos seronegativos. A especificidade do TST foi mais elevada nos indivíduos nascidos nos EUA que nos dois grupos de indivíduos nascidos no estrangeiro, enquanto que a especificidade do QFT-IT e do TSPOT não pareceu variar em função do local de nascimento. O valor preditivo positivo do TST foi de apenas 10,0% nas crianças com idade < 5 anos, seronegativas para o VIH, nascidas no estrangeiro, e variou entre 40,4%, nos indivíduos com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH, nascidos nos EUA, e 69,2%, nos indivíduos com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH, nascidos no estrangeiro. O valor preditivo positivo do QFT-IT foi baixo (41,4%) nos indivíduos com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH, nascidos nos EUA, e variou entre 73,1% e 96,4% nos outros grupos. O valor preditivo positivo do TSPOT variou entre 77,5% e 98,2% em todos os grupos. Os valores preditivos negativos de todos os testes variaram entre

Quadro 1 Distribuições prévias utilizadas para a análise bayesiana de classe latente

Grupo de estudo	Parâmetro	Distribuição	Referência
Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Prevalência de TBIL	beta(1,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TST	beta(143,37)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do TST	beta(7,3)	Pressuposto
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(80,29)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(9,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TSPOT	beta(36,20)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
Com idade < 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Prevalência de TBIL	beta(1,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TST	beta(90,41)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do TST	beta(7,3)	Pressuposto
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(54,22)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(9,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TSPOT	beta(56,31)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Prevalência de TBIL	beta(1,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TST	beta(40,56)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do TST	beta(7,3)	Pressuposto
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(6,5)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(9,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TSPOT	beta(10,9)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos nos EUA	Prevalência de TBIL	beta(1,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TST	beta(143,37)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do TST	beta(7,3)	Pressuposto
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(80,29)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(9,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TSPOT	beta(36,20)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA	Prevalência de TBIL	beta(1,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TST	beta(40,56)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do TST	beta(7,3)	Pressuposto
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(6,5)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online
	Sensibilidade do QFT-IT	beta(9,1)	Pressuposto
	Sensibilidade do TSPOT	beta(10,9)	Consultar o quadro suplementar S2 disponível online

TBIL, tuberculose de infecção latente; QFT-IT, QuantiFERON Gold In-Tube; TSPOT, T-SPOT.TB; TST, teste tuberculínico cutâneo.

79,1% e 98,8% em todos os grupos. A utilização do corte dos EUA, em vez do corte internacional, para o TSPOT teve um impacto irrelevante nas estimativas de prevalência, sensibilidade e especificidade na maior parte dos grupos, à exceção da prevalência em indivíduos com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH, nascidos no estrangeiro; no entanto, o intervalo de credibilidade para este grupo era bastante amplo, devido ao pequeno número de observações (quadro suplementar S5 disponível [online](#)).

O Quadro 5 apresenta a associação entre a nossa variável de exposição alternativa (a idade no momento da imigração multiplicada pela incidência de TB do país de origem) e a probabilidade de um teste positivo ou de atribuição a uma classe latente nos indivíduos com idade ≥ 5, seronegativos para o VIH, nascidos no estrangeiro, com dados válidos para a variável de exposição alternativa ($n = 7880$). A probabilidade de um resultado positivo aumentou substancialmente ao aumentar o quartil de exposição para os três testes, bem como para a atribuição a uma classe latente. A prevalência de TBIL pela LCA para cada quartil de exposição situou-se entre a prevalência pelo ensaio de libertação do interferão γ (IGRA) e pelo TST.

O Quadro 6 descreve os valores preditivos positivos das várias combinações de testes provenientes do modelo de três testes com efeitos aleatórios. Apesar de os intervalos de credibilidade terem sido amplos para determinadas combinações de testes relativamente raras, emergiram em todos os grupos temas comuns. Em primeiro lugar, como esperado, o valor preditivo positivo de três testes positivos foi elevado (aproximadamente 100%). Em segundo lugar, o valor preditivo positivo de três testes negativos foi baixo, mas variou na prevalência subjacente de TBIL no grupo. Os indivíduos com idade ≥ 5 anos, nascidos no estrangeiro, que apresentavam prevalências subjacentes de TBIL de 34,0% e 31,7%, no grupo seronegativo para o VIH e no grupo seropositivo para o VIH, respetivamente, tinham ambos proporções «não zero» de participantes (4,8% e 12,7%) com TBIL, apesar de terem três testes negativos. Por outro lado, os valores preditivos positivos com um TST positivo isolado (com os outros dois testes negativos) ou com todos os três testes negativos foram semelhantes em todos os grupos.

DISCUSSÃO

ALCA desta coorte diversificada, inscrita num ambiente de baixa incidência, proporciona conhecimentos sobre o desempenho do teste de rastreio de TBIL. Tal como em outras observações,²²⁻²⁴ verificámos que o desempenho do teste varia substancialmente, dependendo do grupo testado. Mais concretamente, observámos uma sensibilidade mais baixa nos indivíduos seropositivos para o VIH que nos indivíduos seronegativos, e uma especificidade para o TST mais baixa em indivíduos nascidos no estrangeiro (presumivelmente devido a uma combinação entre vacinação BCG e exposição a micobactérias não tuberculosas) que nos indivíduos nascidos nos EUA. Mais importante ainda, combinando estas características de teste com a prevalência de TBIL subjacente estimada é possível calcular o valor preditivo positivo de testes e combinações de testes na ausência de uma norma de eleição, o que permite uma utilização ideal desses testes. Por exemplo, um adulto da nossa coorte, seronegativo para o VIH, nascido no estrangeiro e com um TST positivo, teria uma probabilidade bayesiana calculada de 57,9% de ter TBIL, o que não é muito melhor do que atirar uma moeda ao ar. Se esse mesmo indivíduo tivesse tido um QFT-IT ou um TSPOT positivo, a probabilidade bayesiana de TBIL seria de 96,4% ou 98,2%, respetivamente. Um TST positivo com um QFT-IT ou TSPOT negativo reduz a probabilidade de TBIL a 21%, enquanto que um TST positivo seguido de um TST ou de um TSPOT positivo está associado a uma probabilidade de 99% de TBIL num adulto da nossa coorte seronegativo para o VIH e nascido no estrangeiro (ignorando qualquer potencial efeito de reforço do TST no QFT-IT ou no TSPOT). Estes resultados corroboram as recomendações dos CDC no sentido de utilizar um IGRA para indivíduos nascidos no estrangeiro que tenham recebido a vacina BCG e as *guidelines* europeias recomendando a confirmação de um TST positivo com um IGRA.^{25 26}

Os nossos dados demonstram resultados interessantes em alguns dos grupos. Em primeiro lugar, porque, uma vez que a prevalência estimada de TBIL foi baixa nos participantes do estudo seropositivos para o VIH nascidos nos EUA, o valor preditivo positivo do QFT-IT foi baixo neste grupo (41,4% no total), apesar da alta especificidade do teste. Este achado é consistente com as descrições de

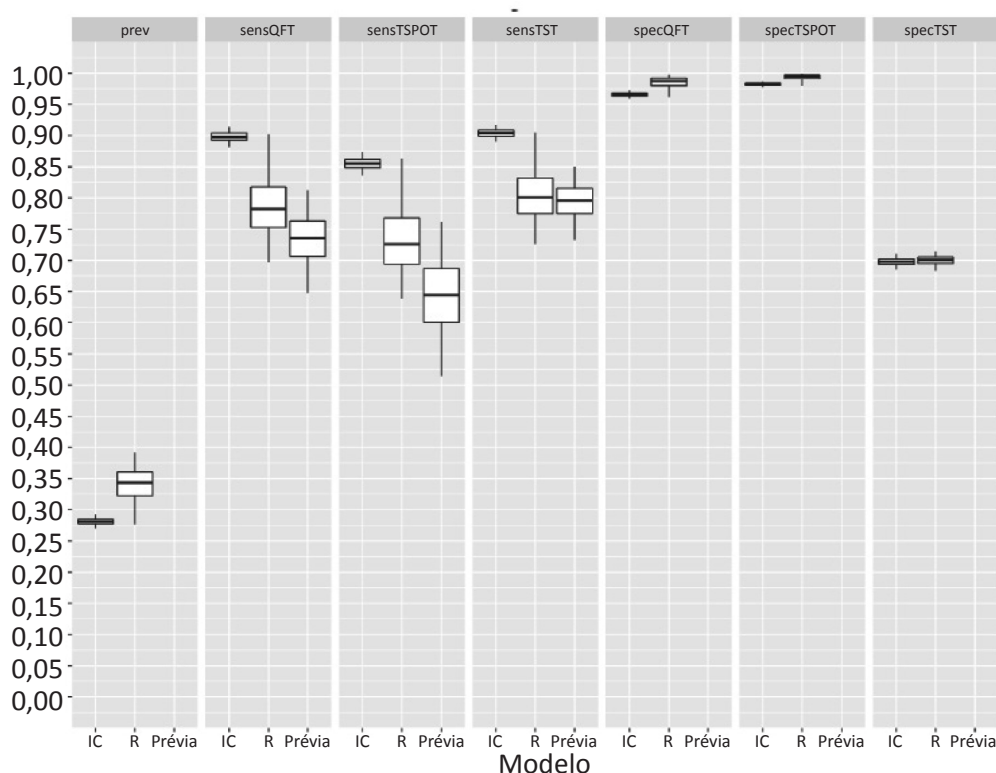


Figura 2 Prevalência da TB de infecção latente e características dos testes (sensibilidade e especificidade) para participantes com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH, nascidos no estrangeiro. No eixo x, a etiqueta «IC» corresponde ao modelo que assume a independência condicional dos testes; o termo «R» corresponde ao modelo que inclui um efeito aleatório (para modelização da dependência condicional entre os testes); e «Prévia» indica a distribuição prévia baseada na literatura científica (apenas para a sensibilidade do teste). As linhas horizontais no centro dos retângulos são as médias bayesianas posteriores e as linhas superiores e inferiores em cada caixa são as delimitações do primeiro e do terceiro quartis, respetivamente. As extremidades das linhas verticais delimitam o intervalo de credibilidade de 95% para cada parâmetro. Para efeitos desta análise, o TSPOT foi avaliado utilizando os critérios internacionais para um teste positivo (≥ 6 manchas é positivo; ≤ 5 manchas é negativo). IC, modelo de independência condicional; Prev, prevalência de tuberculose latente; prévia, distribuição prévia baseada na literatura científica (apenas para sensibilidade do teste); R, modelo de efeito aleatório; sensQFT, sensibilidade do QuantiFERON Gold In-Tube; sensTSPOT, sensibilidade do T-SPOT.TB; sensTST, sensibilidade do teste tuberculínico cutâneo; specQFT, especificidade do QuantiFERON Gold In-Tube; specTSPOT, especificidade do T-SPOT.TB; specTST, especificidade do teste tuberculínico cutâneo.

outros autores do que parecem ser os relativamente frequentes testes QFT-IT falsos positivos em indivíduos seropositivos para o VIH nascidos nos EUA.²⁷ O TSPOT revelou uma estimativa pontual mais elevada do valor preditivo positivo nesta população (77,5%), mas isto significa que, mesmo assim, aproximadamente um quarto dos resultados TSPOT positivos neste grupo são resultados falsos positivos. Por outro lado, os valores preditivos negativos de todos os testes foram elevados (97–98%) neste grupo; por conseguinte, só poucos indivíduos seropositivos para o VIH com TBIL não seriam detetados com algum dos testes. Estes resultados devem ser considerados no contexto da nossa população do estudo, que tinham contagens de linfócitos T CD4⁺ elevadas. Em segundo lugar, a grande maioria dos TST positivos nas crianças com idade < 5 anos nascidas no estrangeiro foram testes positivos isolados, simultaneamente com resultados QFT-IT e TSPOT negativos. A nossa análise demonstra

que uma percentagem limitada de crianças com um TST positivo isolado (1,2%) tem verdadeiramente TBIL, indicando que estes TST positivos isolados são quase todos resultados falsos positivos, presumivelmente devido a vacinação BCG recente. Embora tenham surgido preocupações pelo facto de os IGRA serem menos sensíveis que os TST em crianças pequenas,^{28,29} os nossos resultados demonstram que a sensibilidade dos três testes é subótima sensivelmente na mesma mediada; contudo, a maior especificidade dos IGRA poderia evitar a muitas crianças pequenas nascidas no estrangeiro um tratamento de TBIL desnecessário. Adicionalmente, todos os testes apresentaram um bom valor preditivo negativo ($> 98\%$); não são, portanto, de esperar muitas crianças pequenas com TBIL não detetadas devido a resultados falsos negativos. Com base nestes resultados, a utilização de um IGRA para rastreio de TBIL em crianças com idade < 5 anos nascidas no estrangeiro seria claramente preferível ao TST.

Quadro 2 Características demográficas dos participantes no estudo

Característica	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro (n=7931)	Com idade < 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro (n=464)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro (n=140)	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos nos EUA (n=775)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA (n=1226)
Idade, anos (mediana, IIQ)	28,9 (18,9–40,6)	3,1 (2,2–4,0)	46,4 (37,6–56,0)	36,6 (22,3–51,0)	49,6 (42,6–54,8)
Incidência de TB/100 000 habitantes no país de nascimento	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-9,9	30 (0,4)	5 (1,1)	23 (16,4%)	0	0
10-19	69 (0,9)	19 (4,1)	5 (3,6%)	0	0
20-49	1445 (18,2)	60 (12,9)	39 (27,9%)	0	0
50-124	1072 (13,5)	213 (45,9)	16 (11,4%)	0	0
125-299	3374 (42,5)	139 (30,0)	36 (25,7%)	0	0
300-499	1893 (23,9)	15 (3,2)	20 (14,3%)	0	0
≥ 500	48 (0,6)	13 (2,8)	1 (0,7%)	0	0
Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ (mediana, IIQ)	NA	NA	555 (255–713)*	NA	0

* 76 participantes com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro dispunham de dados autorrelatados de contagem de linfócitos CD4⁺.

† 789 participantes com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA dispunham de dados autorrelatados de contagem de linfócitos CD4⁺.

NA, não aplicável.

Quadro 3 Combinações dos resultados dos participantes nos testes, por grupo de estudo (utilizando o corte internacional de ≥ 6 manchas=positivo para TST=T-SPOT.TB)

Combinação de testes, TST/QFT-IT/TSPOT	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Com idade < 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos nos EUA	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA
---	3378	330	94	589	1090
--+	86	1	1	7	9
-+-	162	2	8	20	53
++-	157	0	0	12	10
+++	1666	115	10	53	40
+++	200	1	0	5	1
++-	314	6	7	14	8
+++	1568	9	20	75	15
Total	7931	464	140	775	1226

-, teste negativo; +, teste positivo; FB, nascido no estrangeiro; QFT-IT, QuantiFERON Gold In-Tube; TSPOT, T-SPOT.TB; TST, teste tuberculínico cutâneo.

Várias linhas de evidência indiretas apoiam os nossos resultados. Em primeiro lugar, a forte associação entre a nossa variável de exposição alternativa (idade no momento da imigração multiplicada pela incidência de TB no país de nascimento) e a TBIL tal como atribuída pelo modelo de classe latente, apoiam a ideia de que o modelo está a medir a TBIL. Em segundo lugar, a prevalência estimada da TBIL entre crianças com idade < 5 anos nascidas no estrangeiro está em consonância com a prevalência prevista neste grupo, tendo em conta outros estudos que estimaram um risco anual de infeção (com testes em série) de 0,2 a 6% em países com TB endêmica,^{30,31} sendo a maioria das estimativas para os países com elevada incidência de 1%–3%.³² Neste contexto, a classe latente de prevalência de TBIL (4,2%) é uma estimativa mais plausível que a prevalência de 28% (131/464) obtida nos nossos participantes quando o TST foi utilizado para a determinação da TBIL. A prevalência estimada de TBIL entre determinados grupos foi significativamente mais elevada do que as registadas em outros estudos baseados em populações (por exemplo, 34,0% nos nossos participantes com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH, nascidos no estrangeiro, contra os cerca de 9% nos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* [Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição por Exame]).³³ No entanto, esta diferença não constitui surpresa, uma vez que (A) o nosso estudo não se baseou numa população, concentrando-se na inscrição de pessoas alegadamente em alto risco de TBIL e (B) os métodos utilizados no nosso estudo para a estimativa da prevalência de TBIL têm em consideração a fraca sensibilidade dos testes atualmente utilizados, o que não aconteceu no caso dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey*.

Esta análise apresenta potenciais limitações. O estudo foi realizado como ensaio pragmático, pelo que não foram envidados esforços especiais para sincronizar os procedimentos de laboratório em

todos os locais; este facto poderá ter feito aumentar a variabilidade na realização dos testes nos diversos locais e contribuído para a incerteza nas estimativas das características dos testes. Contudo, isto reflete a realização dos testes no «mundo real», o que torna os nossos resultados mais passíveis de generalização. A LCA, por definição, analisa fenómenos (neste caso, a TBIL) que não podem ser diretamente observados. Embora existam razões plausíveis de natureza concetual e biológica para crer que a classe latente representa uma dicotomia entre a infeção com TB e a ausência de infeção, a classe latente pode representar um fenómeno biológico ligeiramente diferente, dissonante da dicotomia tradicional da TBIL. Adicionalmente, a escolha de probabilidades prévias influencia significativamente os resultados do modelo; no presente manuscrito as estimativas da sensibilidade foram escolhidas de acordo com a melhor norma de eleição disponível na literatura (evolução para TB ativa após a realização de um teste), mas a utilização de diferentes probabilidades prévias pode também ter produzido diferentes resultados. Adicionalmente, considerando que o ajuste da dependência condicional teve claramente efeitos importantes nos resultados, existem vários métodos para a realização deste ajuste e cada método pode proporcionar resultados ligeiramente diferentes, questão já discutida por Albert e Dodd.³⁴ Contudo, os métodos alternativos propostos (por exemplo, modelos de mistura latente) foram considerados problemáticos por alguns autores, devido à incapacidade de convergência.³⁵ Tentámos uma abordagem de mistura latente com os nossos dados e também nos deparámos com problemas de convergência; por conseguinte, descartámos essa abordagem. Por último, a dimensões reduzidas da amostra em determinados grupos (por exemplo, os participantes com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH, nascidos no estrangeiro) e frequência reduzida de observação de determinados padrões de teste

Quadro 4 Prevalência estimada e características dos testes decorrentes do modelo de três testes com efeitos aleatórios, utilizando o corte internacional do TSPOT nos grupos especificados

Parâmetro	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade < 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos no estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos nos EUA, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA, % (intervalo de credibilidade de 95%)
Prevalência de TBIL	34,0 (27,6 a 39,2)	4,0 (1,9 a 6,7)	31,7 (1,9 a 46,8)	17,5% (13,1 a 22,5)	4,2 (2,6 a 6,3)
TST					
Sensibilidade	80,7 (72,6 a 90,5)	69,1 (58,5 a 79,7)	57,0 (49,6 a 65,3)	72,6 (62,2 a 84,3)	54,0 (44,2 a 64,3)
Especificidade	70,0 (68,3 a 71,5)	73,9 (69,6 a 77,9)	88,5 (70,7 a 96,0)	92,1 (89,7 a 94,3)	96,5% (95,3 a 97,6)
VPP	57,9 (52,8 a 61,3)	10,0 (4,8 a 16,5)	69,2 (3,7 a 90,3)	66,0 (56,5 a 75,4)	40,4% (27,0 a 55,1)
VPN	87,3 (79,9 a 95,0)	98,3 (96,7 a 99,3)	81,3 (69,1 a 98,9)	93,9 (89,9 a 97,3)	97,9 (96,6 a 98,9)
QFT-IT					
Sensibilidade	78,9 (69,6 a 90,2)	71,2 (55,3 a 86,5)	59,1 (47,1 a 72,0)	78,0 (65,0 a 91,0)	67,5 (52,9 a 81,7)
Especificidade	98,5 (96,1 a 99,8)	98,9 (97,4 a 99,9)	93,1 (73,9 a 99,1)	97,9 (96,0 a 99,4)	95,8 (94,4 a 97,1)
VPP	96,4 (90,0 a 99,5)	73,1 (41,3 a 95,3)	79,0 (3,9 a 97,7)	88,6 (78,6 a 97,0)	41,4 (27,3 a 56,8)
VPN	89,9 (83,6 a 96,3)	98,8 (97,4 a 99,6)	82,8 (70,1 a 98,9)	95,3 (91,1 a 98,5)	98,5 (97,2 a 99,4)
TSPOT					
Sensibilidade	73,5 (63,9 a 86,3)	58,9 (42,7 a 76,2)	45,8 (35,2 a 58,6)	68,5 (55,7 a 83,4)	55,0 (40,7 a 70,6)
Especificidade	99,3 (98,0 a 99,9)	99,4 (98,4 a 99,9)	97,2 (84,1 a 99,7)	99,1 (98,1 a 99,8)	99,3 (98,6 a 99,8)
VPP	98,2 (94,2 a 99,8)	79,2 (52,0 a 96,3)	86,9 (5,8 a 99,0)	94,3 (87,2 a 98,9)	77,5 (58,0 a 93,5)
VPN	87,7 (81,1 a 94,9)	98,3 (96,5 a 99,4)	79,1 (65,3 a 98,9)	93,5 (89,0 a 97,3)	98,0 (96,5 a 99,1)

Os valores dos parâmetros são estimativas médias com os intervalos de credibilidade de 95% entre parênteses.

TBIL, tuberculose de infeção latente; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; QFT-IT, QuantiFERON Gold In-Tube; TSPOT, T-SPOT.TB; TST, teste tuberculínico cutâneo.

Quadro 5 Combinação da variável de exposição (idade no momento da imigração multiplicada pela incidência estimada de TB ativa no país de nascimento) com os resultados dos testes ou com o estado da classe latente, no caso dos participantes com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro

Quartil da exposição	TST positivo (RR)	QFT-IT positivo (RR)	TSPOT positivo (RR)	Classe latente (RR)
1	34,3% (1,0)	14,9% (1,0)	13,2% (1,0)	19,8% (1,0)
2	41,9% (1,22)	22,0% (1,48)	20,8% (1,58)	27,0% (1,36)
3	53,3% (1,55)	34,0% (2,28)	32,5% (2,46)	39,5% (1,99)
4	59,6% (1,74)	40,2% (2,70)	41,4% (3,14)	46,9% (2,37)
Valor p para tendência	$<2 \times 10^{-16}$	$<2 \times 10^{-16}$	$<2 \times 10^{-16}$	$<2 \times 10^{-16}$

Mediana (IQR) para variáveis contínuas e contagem (%) para variáveis categóricas.
 NO_2 , dióxido de azoto; O_3 , ozônio; $\text{PM}_{2,5}$, matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 2,5 μm ; PM_{10} , matéria particulada fina com um diâmetro aerodinâmico inferior a 10 μm

(por exemplo, crianças com idade <5 anos, seronegativas para o VIH, nascidas no estrangeiro, com TST negativo, QFT-IT positivo e TSPOT positivo) limitaram a nossa capacidade para estimar com precisão os parâmetros selecionados para estes grupos; são necessários dados adicionais para melhorar a precisão dos parâmetros para estes grupos.

Em conclusão, a LCA bayesiana de uma coorte registada prospectivamente, com base nos EUA, pôs em evidência as limitações dos testes de diagnóstico da TBIL. Os nossos resultados demonstram que os IGRA são claramente preferíveis ao TST no caso de indivíduos nascidos no estrangeiro, tanto crianças como adultos. Embora esperemos que estes resultados possam ser utilizados para otimizar os testes existentes, eles demonstram claramente a urgente necessidade de testes de diagnóstico melhorados para a TBIL.

Agradecimentos Os autores agradecem a ajuda dos coordenadores do projeto TBESC: Katya Salcedo, Richmond, Califórnia; Laura Romo, San Francisco; Christine Kozik, San Diego; Carlos Vera, San Diego; Juanita Lovato, Denver; Laura Farrow e Colleen Traverse, Durham North Carolina; Kristian Atchley e Fernanda Maruri, Nashville, Tennessee; Kirsten Lyon e Debra Turner, Raleigh, Carolina do Norte; Nubia Flores, Charlotte, Carolina do Norte; Jane Tapia, Atlanta; Livia Sura e Joanne C Li, Gainesville, Flórida; Marie McMillan, Fort Lauderdale, Flórida; Stephanie Reynolds-Bigby, Miami e Fort Lauderdale; Angela Largen e Thara Venkatappa, Honolulu; Aurimar Ayala, Phoenix, Arizona; Elizabeth Munk e Gina Malts, Baltimore; Joseph Sorri e Kenji Matsumoto, Seattle; Amy Board e James Akkidas, Fort Worth, Texas. Os autores também gostariam de agradecer ao Dr. Matthew G Johnson, que ajudou na revisão da literatura para o desenvolvimento das probabilidades anteriores, e ao Dr. Nandini Dendukuri, pela ajuda com os métodos estatísticos. Finalmente, os autores gostariam de agradecer a todos os participantes do estudo.

Colaboradores Departamento de Saúde Pública da Califórnia (Richmond): Jennifer Flood, Lisa Pascopella (inclui o Departamento de Saúde Pública de São Francisco: Julie Higashi; a Agência de Saúde e Serviços Humanos de San Diego: Marisa Moore (CDC); e a Universidade da Califórnia San Diego Antiviral Research Center: Richard Garfein e Constance Benson); Autoridade de Saúde e Hospital de Denver (CO): Robert Belknap e Randall Reeves; Duke University (Durham, Carolina do Norte): Jason Stout (inclui Carolinas Medical Center (Charlotte, Carolina do Norte): Amina Ahmed; Vanderbilt University Medical Center (Nashville, Tennessee): Timothy Sterling e April Pettit; Serviços Humanos do Condado de Wake (Raleigh, Norte Carolina): Jason Stout); Universidade Emory (Atlanta): Henry M. Blumberg (inclui o Conselho de Saúde do Condado de DeKalb: Alawode Oladele); Universidade da Flórida (Gainesville): Michael Lauzardo e Marie Nancy Séraphin; Departamento de Saúde do Havai (Honolulu): Richard Brostrom; Departamento de Saúde Pública do Condado de Maricopa (Phoenix, Arizona): Renuka Khurana; Departamento de Saúde de Maryland (Baltimore): Wendy Cronin e Susan Dorman; Saúde Pública - Seattle e King County: Masahiro Narita e David Home; Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Norte do Texas (Fort Worth): Thaddeus Miller.

Contribuições JES projetou o estudo, realizou a análise, redigiu o manuscrito e aprovou a versão final. YW, CSH, ACP, JF-JF, DJK e SG participaram do desenho e análise do estudo, reviram o manuscrito para um conteúdo criticamente importante e aprovaram a versão final. TV participou do desenho do estudo, reviu o manuscrito para um conteúdo criticamente importante e aprovou a versão final. RL participou da análise,

reviu o manuscrito para um conteúdo criticamente importante e aprovou a versão final.

Financiamento O estudo foi financiado por um contrato com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças. O suporte para a análise também foi fornecido por um vale da Duke Research Computing. As referências neste manuscrito a qualquer produto, processo, serviço, fabricante ou empresa comerciais específicos não constituem seu endosso ou recomendação pelo governo dos EUA ou pelos Centros para Controle e Prevenção de Doenças.

Aviso legal Os resultados e conclusões são dos autores e não representam necessariamente as opiniões dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Não requerido.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (IRB) e pelos IRBs nos locais que não se submeteram ao IRC do CDC.

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

REFERÊNCIAS

- Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
- Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, et al. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:496-502.
- Diel R, Lodenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2009;135:1010-8.
- Kassa D, Ran L, Jager W, et al. Discriminative expression of whole blood genes in HIV patients with latent and active TB in Ethiopia. *Tuberculosis* 2016;100:25-31.
- Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet* 2016;387:2312-22.
- Geluk A, van Meijgaarden KE, Franken KL, et al. Immunological crossreactivity of the Mycobacterium leprae CFP-10 with its homologue in Mycobacterium tuberculosis. *Scand J Immunol* 2004;59:66-70.
- Kuznetsov TI, Sauty A, Herbolt CP. Uveitis with occult chorioiditis due to Mycobacterium kansasii: limitations of interferon-gamma release assay (IGRA) tests (case report and mini-review on ocular non-tuberculous mycobacteria and IGRA cross-reactivity). *Int Ophthalmol* 2012;32:499-506.
- Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1176-84.
- Kik SV, Franken WP, Mensen M, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J* 2010;35:1346-53.
- Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:45-55.
- Sobotzki C, Riffelmann M, Kennerknecht N, et al. Latent class analysis of diagnostic tests for adenovirus, Bordetella pertussis and influenza virus infections in German adults with longer lasting coughs. *Epidemiol Infect* 2016;144:840-6.
- Lanza ST, Collins LM, Lemmon DR, et al. PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis. *Struct Equ Modeling* 2007;14:671-94.
- Aabye MG, Ravn P, Pray DG, et al. The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2009;4:e4220.
- Seddon JA, Paton J, Nademi Z, et al. The impact of BCG vaccination on tuberculin skin test responses in children is age dependent: evidence to be considered when screening children for tuberculosis infection. *Thorax* 2016;71:932-9.
- O.I.T.-SPOT.TB Package Insert UK version 3 Abingdon, Oxfordshire, UK2016. 2017 www.oxforddiagnostics.com/medialibrary/PI-TB-IVD-UK-v3.pdf (accessed 19 Oct 2017).
- Immunotec O.T.-SPOT.TB Package Insert US version 5 Marlborough, MA, USA2015. 2017 www.tsport.com/wp-content/uploads/2012/10/PI-TB-US-v5.pdf (accessed 19 Oct 2017).
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49(RR-6):1-51.
- Qiagen. QuantiFERON®-TB Gold (QFT) ELISA Package Insert Germantown, MD, USA 2016. 2017 www.QuantiFERON.com (accessed 19 Oct 2017).
- Qu Y, Tan M, Kutner MH. Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests. *Biometrics* 1996;52:797-810.
- Dendukuri N, Joseph L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. *Biometrics* 2001;57:158-67.
- Organization WH. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva: World Health Organization, 2013:289.
- Mandalakas AM, van Wyk S, Kirchner HL, et al. Detecting tuberculosis infection in HIV-infected children: a study of diagnostic accuracy, confounding and interaction. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e111-8.
- Weinfurter P, Blumberg HM, Goldbaum G, et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1056-61.
- Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56:230-8.
- Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-5):1-25.
- Weston R, Stagg HR FD. Health Protection Agency position statement on the use of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) tests for Tuberculosis (TB): HPA Tuberculosis Programme Board, 2012.
- Gray J, Reeves R, Johnson S, et al. Identification of false-positive QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assays by repeat testing in HIV-infected patients at low risk for tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:e20-3.
- Chiappini E, Bonisgnori F, Mazzantini R, et al. Interferon-gamma release assay sensitivity in children younger than 5 years is insufficient to replace the use of tuberculin skin test in western countries. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1291-3.
- Bamford AR, Crook AM, Clark JE, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child* 2010;95:180-6.
- Yuen CM, Krapivina TM, Kazennyy BY, et al. Annual risk of tuberculosis infection measured using serial skin testing. *Orel Oblast, Russia, 1991-2005. Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:39-43.
- Shanabue K, Sismanidis C, Ayles H, et al. Annual risk of tuberculosis infection using different methods in communities with a high prevalence of TB and HIV in Zambia and South Africa. *PLoS One* 2009;4:e7749.
- Cauthen GM, Pio A, ten Dam HG. Annual risk of tuberculosis infection. 1988. *Bull World Health Organ* 2002;80:503-11. discussion 01-2.
- Mancuso JD, Diffenderfer JM, Ghassemieh BJ, et al. The Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:501-9.
- Albert PS, Dodd LE. A cautionary note on the robustness of latent class models for estimating diagnostic error without a gold standard. *Biometrics* 2004;60:427-35.
- van Smeden S. Diagnostic research in the absence of a gold standard. Utrecht: University Medical Center, 2016.

Quadro 6 Valores preditivos positivos das combinações de testes derivados do modelo de três testes com efeitos aleatórios nos subgrupos especificados (TSPOT positivo com o corte internacional de ≥ 6 manchas)

Combinação de testes (TST/QFT-IT/TSPOT)	Com idade ≥ 5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade <5 anos, seronegativos para o VIH e nascidos no estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos negativos para o VIH e estrangeiro, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA, % (intervalo de credibilidade de 95%)	Com idade ≥ 5 anos, seropositivos para o VIH e nascidos nos EUA, % (intervalo de credibilidade de 95%)
---	4,8 (0,1 a 11,8)	0,5 (0 a 2,1)	12,7 (0 a 26,6)	2,1 (0 a 6,3)	0,6 (0 a 1,7)
--+	58,3 (15,5 a 75,0)	NA	NA	50,2 (0 a 100)	34,7 (0 a 77,8)
-+-	69,6 (16,2 a 96,8)	NA	50,0 (0 a 100)	44,3 (10,0 a 85,0)	12,9 (1,9 a 28,3)
++-	98,2 (93,3 a 100)	NA	NA	98,7 (91,7 a 100)	93,7 (70,0 a 100)
+++	8,2 (1,7 a 13,0)	1,2 (0 a 4,3)	30,1 (0 a 70,0)	11,4 (1,9 a 26,4)	8,4 (0 a 22,5)
+++	82,2 (68,0 a 88,3)	NA	NA	92,8 (60,0 a 100)	NA
+++	91,1 (73,9 a 99,2)	66,0 (16,7 a 100)	82,2 (0 a 100)	92,0 (71,4 a 100)	75,3 (37,5 a 100)
+++	99,6 (98,8 a 100)	99,2 (88,9 a 100)	94,0 (5,0 a 100)	100 (98,7 a 100)	99,7 (93,3 a 100)

Os valores preditivos positivos representam a probabilidade estimada de um indivíduo com determinada combinação de testes ter TB de infecção latente; os intervalos de credibilidade de 95% são indicados entre parênteses após cada estimativa pontual; as células em que <5 participantes no grupo tinham a combinação de testes em questão são marcadas como NA.
 NA, não aplicável; QFT-IT, QuantiFERON Gold In-Tube; TSPOT, T-SPOT.TB; TST, teste tuberculínico cutâneo.

Melhorar o diagnóstico e a gestão global da asma em crianças

Warren Lenney,^{1,2,3} Andrew Bush,^{4,5,6} Dominic A Fitzgerald,^{7,8} Monica Fletcher,^{3,9} Anders Ostrem,¹⁰ Soren Pedersen,¹¹ Stanley J Szefer,^{12,13} Heather J Zar,^{14,15} em nome do Conselho Consultivo e do Comité de Projetos Pediátricos da GSK

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

Correspondência para

Professor Warren Lenney,
GlaxoSmithKline, 980 Great
West Road, London TW8 9GS,
UK; w.lenney46@hotmail.co.uk

Recebido a 2 de fevereiro de
2018

Revisto a 28 de março de 2018

Aceite a 9 de abril de 2018

Publicado primeiro online a 14 de
maio de 2018

RESUMO

A asma é a doença crónica mais frequente nas crianças em todo o mundo. Afeta as atividades diárias, o sono e a assiduidade escolar e causa ansiedade aos pais, famílias e outros prestadores de cuidados. A qualidade do diagnóstico e a gestão da asma a nível global continuam a necessitar de melhorias substanciais. Desde a infância até à adolescência, existem desafios específicos da idade, incluindo subdiagnóstico e sobrediagnóstico, com obstáculos ao tratamento relacionados com o estigma, em algumas culturas e nos adolescentes. As *guidelines* baseiam-se, cada vez mais, em evidências, mas o seu impacto na melhoria dos resultados tem sido insignificante em muitas partes do mundo, muitas vezes devido a falta de implementação. São necessárias novas formas de pensar para possibilitar melhorias significativas nos resultados. A doença varia globalmente e será necessário adaptar os planos a diferentes países ou locais, onde barreiras específicas da região impedem os cuidados ideais. É necessária uma vasta seleção de atividades de formação, incluindo iniciativas visando especificamente a comunidade, de modo a conseguir o envolvimento das famílias. O *Paediatric Asthma Project Plan* (Plano para Projetos de Asma Pediátrica) foi iniciado com o intuito de reforçar o diagnóstico e a gestão da asma. Engloba uma visão para os próximos 10–15 anos, tendo por base os conhecimentos e a experiência adquirida de projetos educacionais anteriores. Terá em conta as necessidades educacionais dos doentes, prestadores de cuidados e profissionais de saúde, bem como a acessibilidade e baixo custo da medicação, em particular nos países de baixo e médio rendimento, nos quais a prevalência da asma está a aumentar mais rapidamente. Esta sinopse apresenta um primeiro passo para os envolvidos no diagnóstico e na gestão da asma infantil, de modo a reforçar os cuidados infantis a nível mundial.

«Cada geração está equidistante da barbárie.»

Alfred Norte Whitehead, matemático e filósofo (1861–1947)

INTRODUÇÃO

Por que motivo a qualidade do diagnóstico da asma em crianças é tão fraca universalmente? Por que motivo, apesar dos melhores conhecimentos, da abundância de *guidelines* baseadas em evidências e do desenvolvimento de medicamentos eficazes, continuamos a ser incapazes de melhorar o controlo da asma, de prevenir crises de asma e casos de morte devido a asma, em muitas partes do mundo? Certamente que podemos fazer mais.

Há séculos que a palavra «asma» é utilizada para referir uma doença de crianças e de adultos.¹ Há quase 50 anos, pouco antes de os corticosteroides inalados (CI) terem sido desenvolvidos, era-nos dito que todos os casos de pieira recorrente em crianças se enquadravam na «asma» e que a «bronquite com pieira» na idade pré-escolar não existia como entidade clínica separada.² Considerava-se que a fisiopatologia da asma em todas as idades dos doentes envolvia, principal-

mente, a hipertrofia do músculo liso brônquico com espasmo intermitente do músculo liso.^{3, 4} Com maiores conhecimentos sobre os mecanismos imunes subjacentes,^{5,6} o termo «asma» passou a ser gradualmente utilizado para designar um estado inflamatório para o qual se recomendavam CI como controladores de primeira linha.⁷ Contudo, atualmente, e tal como os termos «anemia» ou «artrite», o termo «asma» já não é um diagnóstico e apenas deve ser utilizado como termo generalista para descrever um espectro clínico que inclua sintomas de pieira, falta de ar, aperto no peito e tosse.⁶ Alguns têm questionado se o termo «asma» deve ser abandonado totalmente, devido ao aumento do reconhecimento de muitos fenótipos diferentes em todos os grupos étnicos.^{8,9} No entanto, em vez de abandonarmos este termo, será provavelmente melhor colocar a questão: «qual das asmas tem este doente?»⁶

Têm sido feitas tentativas bem-sucedidas no sentido de melhorar a educação dos profissionais de saúde, das crianças e das respetivas famílias.¹⁰ Contudo, as «asmas» da infância continuam a ser mal diagnosticadas e o seu controlo fica aquém dos padrões previstos. A *2015 National Review of Asthma Deaths in England & Wales* (Análise Nacional de Mortes Devidas a Asma em Inglaterra e País de Gales de 2015) demonstrou que o registo de casos pediátricos era pior do que o dos adultos, sendo os cuidados habituais prestados a crianças e jovens inadequados.¹¹ As *guidelines* para asma mais recentes do *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional para a Saúde e Cuidados de Excelência) do Reino Unido concentram-se nas recomendações para diagnóstico e gestão de doentes com asma ligeira a moderada e são direcionadas aos médicos de cuidados primários.¹² Muitas questões contribuem para a incapacidade de diagnosticar com precisão a asma nas crianças, incluindo a não realização de testes objetivos, problemas envolvendo a adequabilidade dos testes em função da idade, a má compreensão da importância dos sintomas e – especialmente em algumas áreas do mundo – o estigma. Os doentes, pais e prestadores de cuidados têm ideias erradas quanto ao controlo da asma em crianças,¹³ ideias essas que diferem nas várias partes do mundo.¹⁴ É crucial reconhecer estas diferenças, dar formação aos profissionais de saúde locais e desenvolver um plano global abrangente, que seja benéfico para as crianças onde quer que vivam – um objetivo da Comissão de Asma da *Lancet*.⁶ Esta sinopse visa realçar o impacto global da asma infantil, reconhecendo as diferenças regionais por todo o mundo, e definir um «mapa» para o desenvolvimento de um programa de formação e educação destinado a melhorar o diagnóstico e a gestão destas doenças muito comuns. Embora tenham sido feitos todos os esforços no sentido de indicar referências para as informações apresentadas, algumas declarações são necessariamente baseadas em opiniões, dado não estar disponível uma citação definitiva.

Para citar: Lenney W, Bush A, Fitzgerald DA, et al. Thorax 2018;73:662–669.

AS «ASMAS»

A asma deve ser considerada uma doença com um espectro clínico alargado, sem pressupostos quanto à patologia subjacente. A doença das vias aéreas deve ser desconstruída em componentes de obstruções fixas e variáveis, inflamação (presença e tipo) e infeção.⁶ O contexto deve ser considerado, incluindo comorbilidades como a obesidade e problemas sociais e ambientais. Estes incluem a adesão e a exposição a alérgenos e poluentes, com ênfase na identificação do que é tratável.¹⁵ Esta abordagem realça que a asma em países de alto rendimento pode não ser a mesma que a observada nos ambientes altamente poluídos e com elevado risco de infeção que são comuns em países de baixo e médio rendimento (PBMR). As asma infantis são um espectro de doença com características clínicas semelhantes, mas com amplas variações em termos de apresentação, etiologia e fisiopatologia.^{16, 17} O padrão de fenótipos inflamatórios é diferente do verificado nos adultos, com predominância de fenótipos eosinofílicos.¹⁸ Os sintomas e os marcadores de inflamação em crianças nem sempre estão correlacionados¹⁹ e não existem biomarcadores fiáveis, baseados em evidências, para diagnóstico preciso, monitorização da resposta à terapêutica ou avaliação do risco.

Os fatores pré-natais associados à subsequente ocorrência de asma incluem antecedentes familiares de doença atópica, tabagismo materno e asma materna, poluição ambiental (especialmente exposição passiva a fumo de tabaco e exposição a biomassa no interior), dieta, nutrição, stresse materno, utilização de antibióticos e nascimento por cesariana.¹⁷ Na infância, os fatores associados a sintomas de asma mais graves e pior controlo da doença incluem a sensibilização alérgica (particularmente sensibilização precoce a vários aeroalérgenos²⁰⁻²²) e a exposição a níveis ambientais elevados de alérgenos. Doenças alérgicas como a dermatite atópica ou a rinite alérgica, as infeções respiratórias virais graves precoces (especialmente pelo rinovírus C ou pelo vírus sincicial respiratório), a função pulmonar reduzida na infância, a dimensão reduzida da família, o baixo estatuto socioeconómico, a utilização de antibióticos, as infeções e o sexo podem influenciar a gravidade da asma.^{21, 23} A exposição passiva a fumo de tabaco, a utilização de combustíveis de biomassa e a poluição atmosférica estão associadas a uma maior probabilidade de ataques nas pessoas que já têm asma.²⁴ A influência destes fatores varia a nível mundial.^{23, 24} Felizmente, a legislação antitabágica trouxe benefícios substanciais para a saúde respiratória das crianças, incluindo menores taxas de hospitalização e de consultas hospitalares devido a ataques de asma.^{25, 26} Contudo, estes ganhos estão a ser comprometidos pela crescente promoção dos cigarros eletrónicos e as respostas frequentemente débeis por parte dos órgãos legislativos.

DESAFIOS ESPECÍFICOS DA IDADE PARA O DIAGNÓSTICO E A GESTÃO DA ASMA

O diagnóstico é particularmente difícil nos primeiros 3 anos de vida, quer no que se refere a determinar se a criança tem de facto uma doença das vias aéreas, quer no que se refere à identificação da fisiopatologia subjacente.²⁷⁻³¹ A pieira recorrente é frequente, mas na maioria das crianças os sintomas desaparecem por volta dos 6 anos.²⁷ O diagnóstico é feito quase inteiramente com base num historial clínico de pieira recorrente, tosse recorrente durante dias, sensação de aperto no peito e falta de ar, incluindo, por vezes, resposta a um tratamento de teste com CI.²⁸ Contudo, estes sintomas não nos dizem o fenótipo específico de cada criança.²⁸ Não existe nenhuma definição padrão para o tipo, gravidade ou frequência dos sintomas neste grupo etário jovem e faltam recomendações baseadas em evidências.³² Devemos avaliar regularmente os eosinófilos no sangue e/ou os níveis de IgE, realizar testes cutâneos por picada e tentar avaliações da função pulmonar e da reactividade da broncodilatadores? Muitas destas opções são possíveis em crianças pequenas, embora possam não ser viáveis em algumas crianças com menos de 3 anos de idade e em regiões com falta de recursos.³³ A inflamação das vias aéreas e a limitação do fluxo de ar são difíceis de avaliar em crianças pequenas, mas demasiadas vezes esta avaliação nem sequer é tentada.³⁴ Isto pode resultar em subtratamento de crianças com inflamação eosinofílica das vias aéreas e no tratamento excessivo

de crianças com pieira transitória não eosinofílica.³² O subtratamento pode ter consequências para a criança com asma, em termos de sintomas crónicos e ataques repetidos de pieira,^{35, 36} apesar de a intervenção precoce com CI não impedir a progressão para inflamação eosinofílica das vias aéreas.³⁷⁻⁴⁰ O sobretratamento de pieira transitória acarreta o risco de ocorrência de efeitos secundários do tratamento, sem que apresente qualquer benefício.

Na sua maioria, os sintomas de asma em crianças são intermitentes e variáveis,⁷ mas as crianças podem adaptar o seu estilo de vida, de modo a minimizar os sintomas, através da redução da atividade física. Por isso, é vital que se compreenda realmente o seu verdadeiro nível de controlo da asma.⁴¹ O controlo por CI constitui a atual pedra angular do tratamento da asma causada por inflamação eosinofílica das vias aéreas, contudo, a fraca adesão ao tratamento é comum e continua a ser subavaliada.⁴² Mesmo recorrendo a ciclos curtos de corticosteroides orais (CO) para aliviar os ataques de asma, só no Reino Unido verificam-se variações na dosagem utilizada e na duração do ciclo de CO.⁴³ Nos EUA, existem preocupações quanto à utilização excessiva de ciclos curtos de CO⁴⁴ e a normalização global, no futuro, seria útil. Os obstáculos intencionais à adesão no seio da família são comuns. Estes podem ter bases não científicas, motivadas por perceções específicas das culturas e crenças relacionadas com os medicamentos.⁴⁵ Uma educação eficaz pode reduzir estas preocupações e aumentar a predisposição para aceitar o tratamento preventivo continuado. Uma estratégia clara para a reavaliação precoce do tratamento e do plano de gestão é essencial, mas raramente é implementada.⁴⁶

A deposição da medicação nas vias aéreas inferiores pode ser melhorada através da utilização de uma câmara expansora,⁴⁰ embora ocorra uma má técnica inalatória com a maioria dos sistemas de inalador⁴⁷ e as recomendações das *guidelines* nem sempre sejam seguidas.⁴⁸ O elevado custo e a falta de disponibilidade de câmaras expansoras no mercado limitam a sua utilização em PBMR, embora as câmaras expansoras feitas com garras de plástico possam ser igualmente eficazes.⁴⁹ Em alguns PBMR, pode não haver acesso a qualquer forma de cuidados ou os cuidados disponíveis podem ser financeiramente inacessíveis.⁴⁹

Os adolescentes desejam muitas vezes encarregar-se da própria saúde e alguns podem parar a medicação devido a estigma ou vergonha.⁵⁰ Os obstáculos à gestão da asma são mais comuns em rapazes adolescentes,⁵⁰ mas as raparigas revelam resultados bem piores em termos do controlo geral da asma.⁵¹ Na adolescência, a falta de competências de autogestão e a insuficiente literacia em saúde contribuem para piores resultados e pior adesão.⁵² Os adolescentes asmáticos enfrentam o risco de serem negligenciados devido às lacunas existentes nos serviços disponíveis e ao facto de a adolescência ser uma fase da vida em que os doentes não consultam regularmente o médico.⁵³ Nem os hospitais pediátricos nem os destinados a adultos parecem ser hábeis na transição dos cuidados de saúde.⁵³ A cooperação entre os especialistas em asma pediátrica e os médicos de cuidados primários é essencial para reforçar esta transição e otimizar os cuidados a longo prazo.⁵⁴⁻⁵⁸

A identificação de crianças cujos sintomas irão persistir tem de ser melhorada.^{9, 59} O estudo de coorte longitudinal de Melbourne acompanhou doentes desde os 7 anos, prolongando-se além dos 50.⁶⁰ Os que tinham asma grave inicial revelaram uma maior probabilidade de sofrer sintomas persistentes ao longo da vida, com a função pulmonar a permanecer reduzida desde a inclusão no estudo.⁶⁰ O Índice Preditivo de Asma pode proporcionar melhores previsões, no entanto, carece de sensibilidade ou especificidade e não foi validado no contexto dos PBMR.⁶¹ Entre as crianças com asma ligeira a moderada, 75% revelaram ter um crescimento pulmonar anormal na infância, muitas vezes com um declínio adicional no início da idade adulta.⁶²

EM QUE PONTO ESTAMOS AGORA?

Foi publicada uma multiplicidade de *guidelines* relativas à gestão da asma, mas os prestadores de cuidados de saúde raramente as seguem, sendo que tem havido poucas alterações na utilização das mesmas ao longo do tempo.^{63, 64} É pouco provável que qualquer *guideline* se possa aplicar a nível mundial, sendo necessárias novas ideias, e não novas *guidelines*, para melhorar o diagnóstico e a gestão da asma.⁶⁵

Panorama global

Existem desafios semelhantes a nível mundial, mas também existem diferenças específicas entre regiões. Verifica-se uma ausência geral de cuidados primários eficazes, uma má coordenação entre cuidados primários e secundários, diagnóstico impreciso e fraca adesão ao tratamento e a incapacidade para combater de forma eficaz os fatores que podem agravar a asma. Existe uma tendência para avançar com a utilização de medicamentos dispendiosos sem assegurar primeiro que as abordagens de gestão básica foram otimizadas, verificando-se falta de identificação de ataques de asma, falha na aplicabilidade a nível regional e implementação de *guidelines* de tratamento simplificadas. Apenas alguns países foram bem-sucedidos na implementação generalizada de *guidelines* nacionais para o tratamento. Exemplos notórios são o projeto para controlo da asma na Finlândia,¹⁰ o estudo de jovens dos 12 aos 15 anos na Costa Rica⁶⁶ e o Projeto Belo Horizonte no Brasil.⁶⁷ As lições decorrentes destes e de outros incentivos inovadores regionais ainda têm de ser partilhadas a nível mundial e iremos incorporar essas lições no nosso plano educacional. Adicionalmente, a disponibilidade e o custo de medicamentos e câmaras expansoras nos PBMR continuam a constituir um enorme obstáculo, passível de ser ultrapassado por via da orientação dos recursos, tal como sucedeu com a melhoria das taxas de vacinação nestes países.⁶⁸

Asma por região geográfica

A asma tem sido considerada uma doença de países de rendimentos superiores, mas este ponto de vista tornou-se obsoleto, com a prevalência a aumentar de forma mais rápida nos PBMR.¹⁴ Para melhor compreender o contexto global, um grupo de pediatras especialistas em problemas respiratórios reuniu-se com outros profissionais de saúde em março de 2017. Cada um dos participantes foi escolhido devido ao seu profundo conhecimento da asma infantil na respetiva região do mundo. Foram partilhadas informações sobre as semelhanças e as diferenças entre regiões do mundo e foram desenvolvidas propostas para servirem de base para o debate.

África

Em África, tal como em muitos PBMR, o impacto da doença é elevado e os resultados são desproporcionalmente piores entre as populações mais pobres.^{14, 69} O subdiagnóstico e o subtratamento com terapêuticas inaladas apropriadas prevalecem.^{14, 69} Existe uma grave falta de recursos, más infraestruturas de sistemas de saúde, falta de broncodilatadores e corticosteroides inalados e ausência de conhecimentos sobre a asma infantil.^{14, 69} Isto resulta na utilização generalizada da terapêutica isolada com broncodilatadores. A elevada incidência de tuberculose, infeção pelo VIH e infeções respiratórias inibe o diagnóstico preciso de asma.⁶⁹ O mau acesso a cuidados e a indisponibilidade e inacessibilidade financeira a medicamentos inalados e câmaras expansoras constituem obstáculos.⁶⁸ A poluição exterior, a exposição passiva a fumo de tabaco, a poluição atmosférica no interior e as infeções virais são altamente prevalentes, precipitando todos estes fatores crises de asma.⁷⁰

Ásia

Na Ásia, verificam-se vastas disparidades nos cuidados de saúde, refletindo a diversidade dos sistemas de saúde. O acesso aos cuidados difere amplamente entre a China, o Japão, o subcontinente indiano, Singapura e outros países do Sudeste Asiático. Onde o acesso é mais limitado, o diagnóstico precoce é problemático e pode resultar em anos de tratamento inadequado ou, mais provavelmente, em ausência total de tratamento. O custo dos cuidados de saúde em países com sistemas de saúde menos sólidos continua a ser um desafio importante, sendo o tratamento regular financeiramente inacessível para a maioria das famílias. Na China, os pais não parecem reconhecer ou compreender o conceito de asma difícil de tratar (refratária). No Japão, a falta de adesão ao tratamento é menos preocupante, já que têm lugar consultas regulares nas quais são fornecidas prescrições aos doentes. As mortes devido a asma na infância têm diminuído de forma constante no Japão. Embora a taxa de mortes na China seja baixa, a prevalência da doença aumentou, em especial nas grandes cidades.

Australásia e Europa

Nestas regiões, a prevalência é elevada.⁷¹⁻⁷³ O acesso aos cuidados de saúde é menos problemático graças a sistemas de saúde consolidados e à comparticipação dos custos da medicação. Existem algumas áreas escassamente povoadas em que o acesso e a precisão do diagnóstico podem ser menos fiáveis. Mesmo onde o acesso é bom, o diagnóstico pode ser deficiente e a utilização excessiva de tratamento de alívio, a subutilização de CI e a falta de seguimento planeado são evidentes.^{11, 74}

A avaliação da função pulmonar continua a ser realizada esparsamente, com pouca concordância quanto ao seu valor, apesar das informações obtidas em estudos a longo prazo.^{9, 60, 62} Vários anos após a introdução de recomendações claras por via de *guidelines* de tratamento nacionais, verificou-se que os prescritores no Reino Unido não dedicavam qualquer tipo de atenção à técnica inalatória dos doentes.⁴⁸ Do mesmo modo, o uso de marcadores de gravidade ou de progressão da doença está pouco desenvolvido. A mortalidade é mais elevada e pode fazer-se mais pelos que são mais vulneráveis na sociedade e que estão sobrerrepresentados.⁷⁵ É necessária uma melhor coordenação entre os cuidados de saúde primários, hospitais, escolas e entidades de proteção infantil.⁷⁶ É preciso um maior envolvimento dos doentes, em particular, durante os anos da adolescência.

No Reino Unido¹² e na Austrália,⁷⁷ existe um empenho no sentido de melhorar a atenção dedicada à fenotipagem dos doentes, para melhorar a exatidão do diagnóstico e proporcionar estratégias de tratamento adaptadas. Isto é particularmente relevante no caso dos adolescentes obesos não atópicos.⁷⁸

América do Sul

Nesta região, o cuidado da asma apresenta muitas semelhanças com a Ásia e a África. Muitas vezes, o acesso aos cuidados é limitado, resultando na falta de controlo e no aumento dos ataques de asma, fraca acessibilidade a medicamentos eficazes, infraestruturas clínicas de fraca qualidade, fraca adesão por parte dos doentes, falta de educação eficaz e presença de fatores sociais e culturais difíceis. Nalguns países, as *guidelines* internacionais relativas à prescrição nem sempre se adequam aos contextos sociais e culturais locais. Albarran *et al* sugeriram que tal se poderia aplicar às recomendações das *guidelines* da *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para a Asma) em países como a Venezuela.⁷⁹ Os autores alertaram quanto à aplicação demasiado rígida de tais recomendações.³⁸ Em contraste, o programa de asma «Criança que Chia» de Belo Horizonte, no Brasil, revelou que não são necessários medicamentos dispendiosos para alcançar um bom resultado, com a simples utilização de CI regulares e agonistas β_2 de curta duração (SABA, do inglês *short-acting bronchodilators*) intermitentes a revelar-se altamente eficaz na redução das hospitalizações e consultas de urgência de crianças pequenas com asma, a partir de 1994.⁶⁷ O sobrediagnóstico em crianças muito pequenas e o subdiagnóstico em crianças mais velhas continuam a ser temas em aberto. Não existe um acordo internacional consistente quanto à redução gradual do tratamento. O impacto da doença é elevado, multifatorial e reflete as variabilidades financeiras e políticas observadas em países da América do Sul.⁸⁰

América do Norte

As crianças até aos 3 anos de idade têm tendência a ser subdiagnosticadas, enquanto os doentes dos 4 aos 11 anos têm uma maior probabilidade de serem sobrediagnosticados. O acesso à terapêutica está fortemente relacionado com as características demográficas do doente. Os grupos rurais, de baixo rendimento e latinos têm acesso limitado a especialistas em asma e terapêuticas convencionais. Os preços dos medicamentos nos EUA são muito elevados, o que se torna problemático para as pessoas que não dispõem de qualquer seguro de saúde. Os elevados preços afetam a vontade das seguradoras de reembolsar ou permitir a prescrição de medicamentos de alto custo. Os sistemas de saúde particulares desempenham um papel importante na filosofia do tratamento, mas os medicamentos podem ser frequentemente mudados com base nas recomendações dos formulários e nos custos, confun-

Caixa 1 Principais problemas globais na asma pediátrica

- ▶ Diagnóstico preciso de asma e respetivo tipo (por exemplo, eosinofílica *versus* não eosinofílica)
- ▶ Acesso a tratamento adequado
- ▶ Diagnóstico preciso de asma e respetivo tipo (por exemplo, eosinofílica *versus* não eosinofílica)
- ▶ Determinar os principais fatores ambientais locais, responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas
- ▶ Parar a intensificação do tratamento ao longo dos passos das guidelines sem ponderar o motivo de os tratamentos básicos simples não estarem a atuar
- ▶ Adaptar as *guidelines* globais a necessidades locais e implementá-las na prática clínica
- ▶ Formação e educação sobre a asma infantil, culturalmente apropriadas, para todos

dindo os doentes e, provavelmente, afetando a adesão ao tratamento. A monitorização das hospitalizações devidas a asma é de fraca qualidade e o teste da função pulmonar é limitado. Existe a necessidade de melhorar a identificação dos doentes em risco de sofrerem crises e de os acompanhar. Os médicos estão cientes das *guidelines*, no entanto, apenas no que diz respeito aos passos de tratamento.³⁷

Os principais desafios globais encontram-se resumidos na caixa 1.

EM QUE PONTO GOSTARÍAMOS DE ESTAR?

Melhorar o conhecimento e a compreensão da asma é importante e benéfico.^{81, 82} A criança e a família devem estar no centro destes planos, geridos por profissionais de saúde locais bem informados e apoiados por serviços regionais, incluindo escolas e autarquias. O pacote que propomos será sensível às atitudes culturais locais, bem como à idade da criança. As necessidades das crianças pequenas e suas famílias, bem como as dos adolescentes, são claramente bastante diferentes.⁸³

A palavra «asma» acarreta um estigma em muitos países do mundo, como alguns países da América Sul, resultando na relutância em aceitar o diagnóstico. Na Nigéria, não se trata apenas de estigma: os pais acreditam tratar-se de uma doença infecciosa, pelo que retiram a criança da escola quando é feito um diagnóstico (comunicação pessoal, GF e CC). Tais equívocos também podem conduzir a um diagnóstico errado e ao tratamento com antibióticos.⁶⁹ Por conseguinte, os professores necessitam de receber apoio e formação sobre a asma no âmbito de qualquer pacote educacional.

Têm de ser facultadas aos decisores políticos evidências convincentes, que demonstrem o impacto da doença tanto em termos financeiros como em termos familiares, de modo a assegurar que as melhorias chegam muito mais além dos hospitais envolvidos a nível local.⁸⁴ Nos PBMR, um maior entendimento governamental do impacto socioeconómico a longo prazo, causado pela falha de diagnóstico da asma e pela ausência de tratamento eficaz, pode resultar em mudanças de atitude quanto à forma como a asma infantil será combatida no futuro.¹⁴ É importante salientar que é possível obter enormes benefícios utilizando medicamentos simples e de baixo custo, se forem distribuídos e utilizados corretamente. O conjunto básico necessário é constituído por salbutamol e inaladores de corticosteroides, prednisolona oral e uma garrafa de plástico convertida em câmara expansora. Os governos dos PBMR não necessitam de investir enormes montantes monetários para fazer uma grande diferença nos cuidados da asma.

Qualquer plano de educação sobre a asma em crianças tem de ser apropriado para a respetiva idade. Foram desenvolvidas várias iniciativas destinadas a melhorar os conhecimentos e a autogestão. Uma das primeiras foi o programa educacional americano *AIR WISE*, que consistia em quatro sessões semanais de autogestão.⁸⁵ Este programa reduziu a necessidade de tratamento para a asma de emergência através de um melhor conhecimento e da alteração de comportamentos.

De forma semelhante, o programa *Open Airways for Schools* (Vias Aéreas Abertas nas Escolas), dos EUA, tem como objetivo educar e habilitar as crianças, adotando uma abordagem divertida e interativa para a autogestão da asma.⁸⁶ Nas Bermudas, o programa *Open Airways* (Vias Aéreas Abertas), implementado em toda a ilha, constituiu um modelo de excelência, utilizando uma variedade de técnicas, incluindo encontros anuais e sessões em pequenos grupos.⁴⁷ Também se verificou a melhoria da adesão e do controlo em doentes com asma persistente que participaram num programa de monitorização e educação através da Internet.⁸⁷ Esta nova tecnologia pode proporcionar meios adicionais para abordar a adesão ao tratamento, utilizando inaladores ligados à Internet que registem a utilização por parte do doente.⁸⁸ Muitas outras iniciativas educacionais visam proporcionar às famílias as informações necessárias para gerir a asma de forma eficaz. Estas iniciativas incluem a *Asthma Initiative of Michigan* (Iniciativa para a Asma do Michigan)⁸⁹, as iniciativas dos *Centres for Disease Control and Prevention* (Centros de Controlo e Prevenção de Doenças)⁹⁰, as iniciativas da *American Academy of Allergy Asthma and Immunology* (Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia),⁹¹ e o *School-based Asthma Management Program* (Programa de Gestão de Asma com Base na Escola).⁹² O *National Asthma Education and Prevention Program* (Programa Nacional de Educação e Prevenção da Asma) (2003)⁹³ dota as escolas de um guia destinado a auxiliar na gestão da asma dos alunos.

O que falta é uma abordagem mais bem coordenada. A falta de coordenação, com poucas iniciativas devidamente financiadas nos PBMR, colocou em destaque as disparidades em termos de educação sobre a asma e de atribuição de recursos. O projeto *Asthma Drug Facility* (Recurso de Fármacos para a Asma) constituiu um enorme passo em frente ao possibilitar o acesso a medicamentos essenciais para a asma, com preços acessíveis e de boa qualidade em PBMR. Contudo, esta iniciativa já não está operacional e existe a necessidade de estabelecer um meio global semelhante para assegurar o acesso equitativo a medicação inalada de alta qualidade e baixo custo. É possível empregar uma série de atividades educacionais, incluindo atividades direcionadas especificamente para a comunidade. Tal pode assumir a forma de módulos de aprendizagem ativa, meios de comunicação social ou grupos comunitários (clubes de asmáticos e grupos organizados por igrejas/escolas). As soluções baseadas em tecnologia, concebidas em colaboração com as crianças, também podem revelar-se bem-sucedidas. É necessária uma «caixa de ferramentas» de exemplos das melhores práticas destinadas a melhorar o tratamento da asma, através da qual os especialistas respiratórios locais possam proporcionar informações e exemplos, visando especificamente o meio regional antes do lançamento local. Uma abordagem que utilize modelos a seguir ou «Campeões da Asma» para combater o estigma da asma pode ser particularmente útil em muitas regiões, como África, divulgando informações específicas através de canais como meios de comunicação social, serviços de mensagens de texto (SMS), rádio, televisão ou jornais. Poderíamos, por exemplo, identificar personalidades desportivas muito conceituadas que têm asma e que poderiam ser líderes fortes deste programa. As publicações baseadas em opiniões, que propõem a adaptação das *guidelines* internacionais relativas ao tratamento, de modo a dar resposta aos desafios locais, podem ajudar na adaptação do tratamento, para dar resposta às necessidades da população local.

O Paediatric Asthma Project Plan

A adoção de novas práticas médicas pode demorar 17 anos.⁹⁴ A transferência do conhecimento científico para a prática clínica diária é complexa e baseia-se numa abordagem de sistemas, transferência de conhecimentos e, em última análise, mudanças comportamentais. Necessitamos, por conseguinte, de um plano para o futuro, considerando 10 a 15 anos, sobre o que o diagnóstico e o tratamento da asma em crianças devem ser. Temos consciência de que, para sermos bem-sucedidos, será essencial que todos os níveis do governo sejam motivados, participem e se envolvam. O plano tem de incluir as necessidades educacionais das crianças, respetivas famílias e profissionais de saúde, mas também a possibilidade de acesso a medicamentos de baixo custo, em particular nos PBMR.



Figura 1 Esta figura discrimina o abrangente programa de formação sobre a asma, utilizado na Finlândia, em cinco segmentos distintos. No seguimento da uma melhor compreensão dos conhecimentos sobre asma, epidemiologia e economia, foi reconhecida a necessidade de intervenção, de um melhor foco nos doentes e de uma utilização mais eficaz dos recursos disponíveis. Seguiu-se um foco na melhoria dos cuidados primários, no desenvolvimento de ferramentas para medir os resultados e a definição de atividades para diagnóstico, tratamento, melhor educação e legislação. 10 CI, corticosteroides inalados; MCG, médicos de clínica geral; ONG, organizações não governamentais.

As intervenções educacionais visando os doentes demonstram melhorias limitadas nos resultados para a saúde. Qualquer programa terá de dispor de parâmetros de avaliação de resultados relacionados com os doentes.⁹⁵ A criação de iniciativas no âmbito escolar pode proporcionar oportunidades de educação das crianças com e sem asma, bem como de professores e de outros membros do pessoal.^{90, 96}

Temos de melhorar a adesão ao tratamento e aumentar a utilização correta dos inaladores. Tal pode ser conseguido com base na iniciativa empreendida nas escolas dos EUA. A educação sobre a saúde tem de ser reforçada através de programas dedicados à asma centrados na escola, mas também na comunidade, para educar todas as crianças locais no que respeita à gestão desta doença crónica comum. Adicionalmente, os profissionais de saúde têm de estar cientes dos obstáculos à adesão nas consultas de seguimento.⁹⁷

Podemos aprender com as iniciativas e experiências dos países onde já foram alcançados sucessos e procurar identificar os seus fatores críticos de sucesso, incluindo os relacionados com doenças infecciosas como a tuberculose e o VIH.

Na Finlândia, um programa nacional de combate da asma, de 10 anos, foi implementado entre 1994 e 2004, com o objetivo de melhorar os cuidados prestados a doentes asmáticos. O sucesso do programa foi alcançado através do diagnóstico precoce, autogestão guiada, redução do fumo do tabaco e melhor educação dos doentes.¹⁰ As principais características encontram-se descritas na figura 1.^{10, 22} Crucial para o plano finlandês foi a identificação dos médicos de cuidados primários como os principais facilitadores, sendo necessária educação padronizada em todo o país. O programa envolveu 36 000 profissionais de saúde, desde especialistas médicos nacionais a trabalhadores de serviços de saúde nos municípios. O empenho das autoridades políticas e reguladoras foi também essencial para a sustentabilidade da iniciativa. Serão

necessários planos diferentes para diferentes regiões. Terão de ser desenvolvidas definições claras sobre como medir o sucesso da implementação de atividades educacionais.⁹⁸

Iremos desenvolver modelos de formação abrangentes, a partir dos quais os países e/ou regiões possam selecionar os mais aplicáveis ao seu caso, para desenvolver programas de formação individualizados, assegurando a contínua formação médica dos profissionais de saúde. O estabelecimento de polos de formação clínica permitirá que os profissionais de saúde observem e participem na formação, num ambiente clínico. O trabalho de equipa e as capacidades de comunicação são componentes importantes. Em muitos países, enfermeiros com formação especializada ou outros profissionais de saúde foram envolvidos na gestão da asma, no contexto dos cuidados primários. São frequentemente apoiados por um médico de cuidados primários responsável, muitas vezes com um interesse especializado, mas o estabelecimento de uma abordagem em equipa tem sido fulcral para o sucesso de tais programas.

Muitas vezes as intervenções educacionais não têm sucesso porque não clarificam o contexto da aprendizagem. Os teóricos do campo da aprendizagem^{99, 100} sugerem que os adultos aprendem mais facilmente quando o tópico é imediatamente relevante para eles – através da experiência e quando a aprendizagem é centrada no problema. Crucial para o sucesso é a perceção de que os conhecimentos têm de resultar numa mudança na prática clínica. Aplicaremos os cinco passos de desenvolvimento profissional de Guskey para encorajar esta mudança (caixa 2).¹⁰¹ Também iremos colaborar com os grupos educativos internacionais, com vista a melhorar a formação e a educação, recorrendo a um programa de formação presencial do tipo «ensinar o professor», em várias partes do mundo. Este seria um processo com três fases, baseado na experiência de programas bem-sucedidos em outros campos. A estratégia será: (1) estabelecer uma faculdade de especialistas, com

Caixa 2 Os cinco passos de desenvolvimento profissional de Guskey¹⁰¹

1. Reações dos participantes: para medir a satisfação inicial com o processo
2. Aprendizagem dos participantes: com vista a avaliar novas competências e conhecimentos
3. Apoio e alteração da organização: a defesa, o apoio e outros aspetos da organização são avaliados
4. Utilização pelos participantes de novos conhecimentos e competências: o grau e a qualidade da implementação são medidos
5. Resultados da aprendizagem ao nível do aluno: avaliar o progresso do aluno

professores com experiência na área dos cuidados primários; (2) convidar países a participar com um grupo de «coordenadores», proporcionando-lhes a oportunidade de aprenderem a conceber e implementar um programa educacional no seu país; e (3) implementar o programa educacional nos respetivos países

Educação baseada na Internet (e-learning)

Será considerado o desenvolvimento de programas baseados na Internet e a utilização de tecnologia de comunicações móveis como um meio para a implementação de programas de formação sobre a asma. Estes podem visar as crianças, as famílias e/ou os profissionais de saúde. Pode ser incorporada uma aprendizagem baseada em casos, para melhor acesso e maior comodidade dos profissionais de saúde. Adicionalmente, a observação cuidadosa de tecnologias emergentes pode proporcionar estratégias adicionais para fazer face a alguns problemas atualmente associados à disponibilização de educação eficaz.

Consenso em relação ao tratamento, identificação das necessidades de investigação e defesa

Sem a instituição de algumas das medidas acima indicadas, a aplicação de iniciativas isoladas terá um impacto mínimo. Existe também uma necessidade de agir de forma política para facilitar a mudança. O trabalho com as entidades reguladoras relevantes, para promover o diagnóstico preciso e a formação e o apoio aos doentes, é essencial para o sucesso. Iremos desenvolver estes valores fundamentais e planos nos próximos meses, estando planeada para os finais de 2018 a sua introdução.

O contexto mais alargado do tratamento de asma será escrutinado. Ao longo dos anos têm existido muitas controvérsias e discórdias. O tratamento apenas com SABA deve constituir a abordagem terapêutica inicial para a asma em idade escolar? Algumas *guidelines* sugerem um tratamento de teste com CI em todos os doentes provavelmente asmáticos, que deve ser interrompido se não houver nenhum benefício.¹⁰² Qual é a dose inicial de CI apropriada e quando utilizamos tratamentos que não contenham CI? Que doentes devem ser considerados adequados para estas abordagens? Pode ser necessária uma abordagem mais pragmática no caso dos doentes que apresentam asma sazonal. Serão necessárias definições claras para avaliar quando uma criança é elegível para tratamento por etapas. As diferenças em termos de pontos de vista clínicos ainda são comuns, acumulando-se devido à falta de ensaios clínicos em crianças. A apresentação e a gestão da asma diferem amplamente consoante a região do mundo e a idade do doente. Por conseguinte, é preciso ter em consideração o envolvimento dos pais nas estratégias de dosagem e a capacidade da criança para tomar medicamentos e determinar a sua técnica inalatória ideal. Ao simplificar e padronizar estes aspetos, poderá ser possível obter melhores resultados. Conseguimos prestar aconselhamento claro quanto à terapêutica por etapas? Existem enormes disparidades no que se refere aos pontos de vista globais sobre muitos destes tópicos, o que origina confusão e a incapacidade de comparar os resultados obtidos em diferentes regiões do mundo.

Caixa 3 Paediatric Asthma Project Plan – questões a serem abordadas

- Podem biomarcadores específicos identificar as crianças com maior risco e que necessitam de estratégias de tratamento específicas?
- Qual a melhor forma de combatermos a fraca adesão ao tratamento?
- As *guidelines* podem ser simplificadas para utilização prática no ambiente dos cuidados primários?
- Que estratégias ao nível da comunidade têm de ser abordadas a nível global?
- Quais são as necessidades específicas dos países de baixo e médio rendimento?
- Conhecemos realmente o impacto da doença a nível global?
- Podemos promover o restabelecimento global de um Recurso de Fármacos para a Asma, de modo a possibilitar o fácil acesso a medicamentos para a asma de elevada qualidade e baixo custo?

RESUMO E CONCLUSÕES

Esta sinopse constitui um apelo global para o reforço do diagnóstico e da gestão da asma infantil. Temos a oportunidade de analisar os motivos pelos quais não estamos a evoluir de forma satisfatória em muitas partes do mundo. Isto tem impacto na saúde dos doentes quando ainda são crianças pequenas, quando se tornam adultos e, na verdade, ao longo de toda a sua vida. Não conseguimos trabalhar bem em conjunto, à escala global, e falhámos no reconhecimento de que o termo generalista «asma» é inútil, devendo, provavelmente, ser abandonado ou utilizado apenas para descrever um complexo de sintomas clínicos. Foram desenvolvidas *guidelines*, mas estas têm vindo a tornar-se cada vez mais longas e complexas. São mal implementadas pelos profissionais de saúde e têm pouco impacto nas evoluções clínicas das crianças.^{63, 64} O nosso plano, embora ambicioso, não envolve a utilização de medicamentos novos e caros, mas baseia-se nos conhecimentos e na experiência obtidos com trabalhos educativos anteriores.¹⁰¹ Se implementarmos os conhecimentos que temos hoje e criarmos um plano de formação e educação eficaz, acreditamos que seremos bem-sucedidos. Incorporado neste plano, iremos tentar proporcionar soluções práticas para as questões que levantámos na caixa 3. Iremos fazê-lo através de consultas a nível global, ao longo dos próximos meses.

Afiliações dos autores

- ¹Department of Child Health, Keele University, Stoke-on-Trent, UK
²Department of Child Health, Royal Stoke University Hospital (RSUH), Stoke-on-Trent, UK
³Global Respiratory Franchise, GlaxoSmithKline, Brentford, London, UK
⁴Paediatrics, Imperial College London, London, UK
⁵Paediatrics, National Heart and Lung Institute, London, UK
⁶Paediatrics, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, London, UK
⁷Sydney Medical School, Discipline of Child and Adolescent Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia
⁸Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, New South Wales, Australia
⁹Asthma UK Centre for Applied Research (AUKCAR), University of Edinburgh, Edinburgh, UK
¹⁰Gransdalen Legesenter, Oslo, Norway
¹¹Pediatric Research Unit, Kolding Hospital, University of Southern Denmark, Kolding, Denmark
¹²Pediatric Asthma Research Program, Section of Pediatric Pulmonary Medicine, Breathing Institute, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado, USA
¹³Department of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA
¹⁴Department of Paediatrics and Child Health, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa
¹⁵MRC Unit on Child & Adolescent Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

Agradecimentos O professor Gilberto Fischer (GlaxoSmithKline (GSK), Brasil), o Professor Jiang-guo Hing (GSK, China) e o Professor Yuichi Adachi (GSK, Japão) foram membros-chave do Conselho Consultivo Pediátrico, apresentando as suas visões gerais sobre o estado de diagnóstico e tratamento de asma pediátrica nas suas regiões do mundo e, posteriormente, fornecendo mais informações para ajudar a desenvolver o documento de consenso. Eles continuam totalmente envolvidos com o projeto. Suporte de escrita médica na forma de desenvolvimento do primeiro esboço em consulta com os autores, montagem de tabelas e figuras, edição de texto, referenciamento e serviços gráficos foi fornecido por Catherine Amey da Gardiner-Caldwell Communications, Macclesfield, Reino Unido, e foi financiado pela GSK.

Contribuições Este estudo foi financiado pela GSK.

Conflitos de interesses WL é um funcionário da GlaxoSmithKline (GSK) e acionista da GSK. AB não tem nada a revelar. DAF consultou a GSK e a Merck, Sharp & Dohme. MF é uma funcionária da GSK e acionista da GSK. AO consultou a GSK e a Boehringer Ingelheim. SP relata taxas pessoais da AstraZeneca, honorários pessoais da Chiesi e honorários pessoais da ALK, fora do trabalho submetido. SJS consultou a Aerocrine, a AstraZeneca, a Boehringer Ingelheim, a Daiichi Sankyo, a

GSK, a Genentech, a Merck, a Novartis, a Roche e a Teva e recebeu apoio de pesquisa dos Institutos Nacionais de Saúde, Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, o Instituto Nacional de Ciências Ambientais e da Saúde, a Agência de Proteção Ambiental, o Colorado Cancer, Cardiovascular e Doenças Pulmonares e Programa GSK. HJZ relata doações da Sociedade de Alergia da África do Sul, doações do Conselho de Pesquisa Médica da África do Sul e outras da GSK, fora do trabalho apresentado.

Consentimento do doente Não requerido.

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/>

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

REFERÊNCIAS

- Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respir Med* 2007;101:378–88.
- Williams H, McNicol KN. Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. An epidemiological study. *Br Med J* 1969;4:321–5.
- Gleich GJ. The pathology of asthma: with emphasis on the role of the eosinophil. *N Engl J Allergy Proc* 1986;7:421–4.
- Lemanske RF, Busse WW. Asthma. *JAMA* 1997;278:1855–73.
- Bergmann KC. Asthma. *Chem Immunol Allergy* 2014;100:69–80.
- Asthma Commission podcast: Lancet. 2017 <http://www.thelancet.com/doi/story/> (accessed 11 Jan 2018).
- Halayko AJ, Tran T, Ji SY, et al. Airway smooth muscle phenotype and function: interactions with current asthma therapies. *Curr Drug Targets* 2006;7:525–40.
- Anon. A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet* 2006;368:705.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414–22.
- Haastela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663–70.
- Royal College of Physicians (RCP). The National Review of Asthma Deaths (NRAD). Why asthma still kills. 2015 <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/whyasthma-still-kills> (accessed 11 Jan 2018).
- NICE. NICE Guidelines: Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (accessed 11 Jan 2018).
- Carroll WD, Wildhaber J, Brand PL. Parent misperception of control in childhood/adolescent asthma: the Room to Breathe survey. *Eur Respir J* 2012;39:90–6.
- Global Asthma Network. The global asthma report. 2014 http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf (accessed 1 Jan 2018).
- Agusti A, Bafadhel M, Beasley R, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J* 2017;50:1701655.
- Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14036.
- Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *Can Med Assoc J* 2009;181:E181–E190.
- Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011;38:567–74.
- Hedlin G, Konradsen J, Bush A. An update on paediatric asthma. *Eur Respir Rev* 2012;21:175–85.
- Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1200–6.
- Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clinical & Experimental Allergy* 2013;43:233–41.
- Szeffer SJ, Gilchrist F, Wechsler M. Personalized medicine for asthma for the clinician. St Louis, MO: Elsevier, 2018.
- American Lung Association. Asthma risk factors. 2017 <http://www.lung.org/lunghealth-and-diseases/lung-disease-lookup/asthma/asthma-symptoms-causes-riskfactors/asthma-risk-factors.html> (accessed 11 Jan 2018).
- Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377:139–46.
- Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e420–e437.
- Mackay D, Haw S, Ayres JG, et al. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1139–45.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133–8.
- van Aalderen WM. Childhood asthma: diagnosis and treatment. *Scientifica* 2012;2012:674204:1–18.
- Jat KR, Kabra SK. Wheezing in children with viral infection & its long-term effects. *Indian J Med Res* 2017;145:161–2.
- Paton J, Bindels P, McMurray A, et al. A young child with a history of wheeze. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:19.
- de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, et al. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica* 2016;50:15.
- Cave AJ, Atkinson LL. Asthma in preschool children: a review of the diagnostic challenges. *J Am Board Fam Med* 2014;27:538–48.
- Busi LE, Restuccia S, Tourres R, et al. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax* 2017;72:367–72.
- Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1–17.
- Haastela T. Early treatment of asthma. *Allergy* 1999;54(suppl 49):74–81.
- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1608–18.
- Gelfand EW. Pediatric asthma: a different disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:278–82.
- Haastela T, Tamminen K, Kava T, et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1180–5.
- Ryttilä P, Metsu T, Heikkinen K, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J* 2000;16:824–30.
- Jónasson G, Carlsen K-H, Blomqvist P. Clinical efficacy of low-dose inhaled budesonide once or twice daily in children with mild asthma not previously treated with steroids. *Eur Respir J* 1998;12:1099–104.
- Fuhlbrigge AL, Guilbert T, Spahn J, et al. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. *Pediatrics* 2006;118:619–25.
- Burgess S, Sly P, Devadason S. Adherence with preventive medication in childhood asthma. *Pulm Med* 2011;2011:1–6.
- Gilchrist FJ, Ahmad AN, Batchelor HK, et al. A review of prednisolone prescribing for children with acute asthma in the UK. *Journal of Asthma* 2016;53:563–6.
- Farber HJ, Silveira EA, Viceri DR, et al. Oral corticosteroid prescribing for children with asthma in a medicare managed care program. *Pediatrics* 2017;139:p11: e20164146.
- Klok T, Kaptein AA, Brand PLP. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatric Allergy and Immunology* 2015;26:197–205.
- Global Initiative for Asthma (GINA). GINA report, global strategy for asthma management and prevention. 2017 <http://ginasthma.org/2017-gina-report-globalstrategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 11 Jan 2018).
- Sanchis J, Gich I, Pedersen S. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest* 2016;150:394–406.
- Child F, Davies S, Clayton S, et al. Inhaler devices for asthma: do we follow the guidelines? *Arch Dis Child* 2002;86:176–9.
- Rodriguez C, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005536.
- Rhee H, Belyea MJ, Ciurzynski S, et al. Barriers to asthma self-management in adolescents: Relationships to psychosocial factors. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:183–91.
- Stridsman C, Backman H, Eklund BM, et al. Adolescent girls with asthma have worse asthma control and health-related quality of life than boys-A population based study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:866–72.
- Ahmad A, Sorensen K. Enabling and hindering factors influencing adherence to asthma treatment among adolescents: A systematic literature review. *J Asthma* 2016;53:862–78.
- Couriel J. Asthma in adolescence. *Paediatr Respir Rev* 2003;4:47–54.
- Bitsko MJ, Everhart RS, Rubin BK. The adolescent with asthma. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:146–53.
- Peter NG, Forke CM, Ginsburg KR, et al. Transition from pediatric to adult care: internists' perspectives. *Pediatrics* 2009;123:417–23.
- de Benedictis D, Bush A. The challenge of asthma in adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:683–92.
- Asker I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1269–78.
- de Benedictis D, Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatr Pulmonol* 2017;52:129–38.
- Belsky DW, Sears MR. The potential to predict the course of childhood asthma. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:137–41.
- Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1572–8.
- Sears MR. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:829–36.
- McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842–52.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458–65.
- Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:99–103.
- Anderson WC, Szeffer SJ. New and future strategies to improve asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:848–59.
- Soto-Martinez M, Avila L, Soto N, et al. Trends in hospitalizations and mortality from asthma in Costa Rica over a 12- to 15-year period. *J Allergy Clin Immunol* 2014;2:85–90.
- Lasmar L, Fontes MJ, Mohallen MT, et al. Wheezy child program: the experience of the belo horizonte pediatric asthma management program. *World Allergy Organ J* 2009;2:289–95.
- South African Health News Service. Soft drink bottles help beat asthma 2000. <https://www.health-e.org.za/2000/01/10/soft-drink-bottles-help-beat-asthma/> (accessed 11 Jan 2018).
- Nantanda R, Tumwine JK, Ndezi G, et al. Asthma and pneumonia among children less than five years with acute respiratory symptoms in Mulago Hospital, Uganda: evidence of under-diagnosis of asthma. *PLoS One* 2013;8:e81562.
- Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 2):233–9.
- Robertson CF, Dalton MF, Peat JK, et al. Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood. *Med J Aust* 1998;168:434–8.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758–66.
- Elmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *The Lancet* 2017;390:935–45.
- Gilchrist F, Clayton S, Carroll W, et al. The British Lung Foundation asthma management programme – improving children's asthma control. European Respiratory Society (ERS) International Congress. Milan, 2017. 9-13 September.
- Gustafsson PM, Watson L, Davis KJ, et al. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60:321–34.
- Fitzgerald DA, Gillis J. Asthma deaths in children in New South Wales 2004–2013: could we have done more? *P J Paediatr Child Health* 2015;51:1127–33.
- Simpson JL, Bafadhel M. Alternatives to induced sputum for identifying inflammatory subtypes of asthma. *Respirology* 2017;22:624–5.
- Borrell LN, Nguyen EA, Roth LA, et al. Childhood obesity and asthma control in the GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:697–702.
- Albarra C, C-Huelt A, Abul MH, et al. Guidelines and asthma: some considerations for third world countries. *J Pulm Respir Med* 2015;5:253.
- Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in latin America. *Thorax* 2015;70:898–905.
- Boulet LP, Dorval E, Labrecque M, et al. Towards Excellence in Asthma Management: final report of an eight-year program aimed at reducing care gaps in asthma management in Quebec. *Can Respir J* 2008;15:302–10.
- Cruz AA, Souza-Machado A, Franco R, et al. The impact of a program for control of asthma in a low-income setting. *World Allergy Organ J* 2010;3:167–74.
- De Simoni A, Horne R, Fleming L, et al. What do adolescents with asthma really think about adherence to inhalers? Insights from a qualitative analysis of a UK online forum. *BMJ Open* 2017;7:e015245.
- Gilchrist FJ, Lenney W. The burden of paediatric asthma: economic and familiar. *Eur Respir Monogr* 2012;56:1–81.
- McNabb WL, Wilson-Pessano SR, Hughes GW, et al. Self-management education of children with asthma: AIR WISE. *Am J Public Health* 1985;75:1219–20.
- American Lung Association. Open airways for schools. <http://www.lung.org/lunghealth-and-diseases/lung-disease-lookup/asthma/asthma-education-advocacy/openairways-for-schools/> (accessed 11 Jan 2018).
- Chan DS, Callahan CW, Sheets SJ, et al. An internet-based store-and-forward video home telehealth system for improving asthma outcomes in children. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:1976–81.
- Bender BG. Technology interventions for nonadherence: new approaches to an old problem. *J Allergy Clin Immunol* 2018;6:794–800.
- Asthma Initiative of Michigan (AIM). Asthma information for kids and teens. <http://getastmahelp.org/kids-teens-main.aspx> (accessed 11 Jan 2018).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma: kids. 2017. cited 12 Oct 2017 <https://www.cdc.gov/asthma/kids.htm> (accessed 11 Jan 2018).
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Teaching your child about asthma. <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/teaching-your-child-about-asthma> (accessed 11 Jan 2018).
- Lemanske RF, Kakumanu S, Shanovich K, et al. Creation and implementation of SAMPRO™: a school-based asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:711–23.
- National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. section 2: definition, pathophysiology and pathogenesis of asthma, and natural history of asthma. 2007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7223/> (accessed 11 Jan 2018).
- Balas A. Institute of Medicine. In: van Bemmel JH, ed. Yearbook of Medical Informatics, 2000. (accessed 11 Jan 2018).
- Wolf FM, Guevara JB, Grum CM, et al. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database System Rev* 2003;CD000326.
- Supporting Children's Health. An education for health resource. <http://www.supportingchildrenshealth.org/> (accessed 11 Jan 2018).
- Horne R, Chapman SC, Parham R, et al. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One* 2013;8:e80633.
- Boulet LP. Asthma education: an essential component in asthma management. *Eur Respir J* 2015;46:1262–4.
- Knowles M. The adult learner: a neglected species. 3rd ed. Houston, TX: Gulf Publishing, 1984.
- Kearsley G. Andragogy (M. Knowles). Theory into practice database. 2010 <https://web.stanford.edu/dept/USEP/projects/ireport/articles/general/Educational%20Theories%20Summary.pdf> (accessed 11 Jan 2018).
- Guskey TR. Evaluating Professional Development. 1st edn. Lexington, KY: Corwin Press, 2000.
- British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN). British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. SIGN 153. 2016 <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/> (accessed 11 Jan 2018).

Duração da eficácia do omalizumab após descontinuação do tratamento da asma grave na vida real

RESUMO

A eficácia do omalizumab na asma grave está bem documentada. Contudo, a duração ideal do tratamento continua por esclarecer. Num estudo prospetivo aberto, procurámos avaliar a persistência da resposta em indivíduos que descontinuaram o tratamento com omalizumab. Avaliámos 49 doentes que aceitaram voluntariamente descontinuar o tratamento com omalizumab após 6 anos de terapêutica. A recidiva de asma foi definida como correspondendo a qualquer exacerbação de asma grave associada a perda de controlo da asma. Doze doentes revelaram recidiva no primeiro ano de seguimento, e 7 no prazo de 13 e 48 meses. Estes resultados sugerem que os efeitos de 6 anos de omalizumab podem persistir após descontinuação da terapêutica em 60% dos doentes durante, pelo menos, 4 anos.

O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE utilizado para tratar a asma alérgica grave. Embora a eficácia clínica do omalizumab na asma grave tenha sido bem documentada, são ainda limitadas as informações sobre as consequências da descontinuação da terapêutica após um período prolongado de resposta positiva ao tratamento¹. A modelação farmacocinética/farmacodinâmica indica que a produção de IgE diminui ao longo do tratamento, atingindo um novo equilíbrio ao fim de cerca de 5 anos. Foi levantada a hipótese de que a produção de IgE aumentaria muito lentamente após a descontinuação, regressando à linha basal ao fim de 15 anos, o que significa que os doentes não necessitam de omalizumab indefinidamente.²

Um recente estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo avaliou a persistência da resposta clínica em doentes que prosseguiram ou descontinuaram a terapêutica com omalizumab ao fim de ≥ 5 anos de tratamento.³ A continuação do tratamento resultou numa melhor manutenção do controlo da asma e num menor risco de exacerbação no período de seguimento de 1 ano.³ No entanto, não existem dados sobre a progressão da asma além de 1 ano após a descontinuação do omalizumab. Estes estudos dificilmente podem ser realizados sob a forma de ensaios em dupla ocultação e controlados por placebo. Por conseguinte, é necessário estudar esta questão através de estudos na «vida real».

Este estudo prospetivo aberto teve por objetivo avaliar a persistência da resposta em indivíduos que descontinuaram o tratamento de longa duração com omalizumab. Os participantes foram recrutados junto do Registo Espanhol de Utilizadores do Omalizumab,⁴ sendo respondedores ao tratamento com omalizumab. Foram elegíveis 51 doentes e 49 deles aceitaram voluntariamente descontinuar o tratamento ao fim de 6 anos de terapêutica. Em caso de falha, o doente podia optar por voltar a iniciar o omalizumab ou ser incluído noutra terapêutica biológica. Todos os doentes assinaram um consentimento informado por escrito para participação no estudo. Os testes utilizados na análise estatística estão disponíveis no anexo suplementar disponível [online](#).

O tempo médio de tratamento foi de $5,8 \pm 0,8$ (DP) anos. A idade média era $55,7 \pm 11,2$ anos, e 35 doentes eram mulheres (71,4%). A eficácia do omalizumab após a consulta de cessação (CC) foi avaliada ao fim de 6 (C6) e de 12 meses (C12). A Taxa de Exacerbações de Asma (ER, do inglês *exacerbations rate*), o Teste de Controlo da Asma (ACT, do inglês *Asthma Control Test*)⁵ e a Avaliação Global da Eficácia Terapêutica (GETE, do inglês *Global Evaluation of Therapeutic Efficacy*)⁶ foram utilizados para avaliar o nível de controlo da doença. Foram também avaliados os números absolutos de eosinófilos no soro (ASE, do inglês *absolute serum eosinophil*) e o FEV₁ (% do previsto). Os doentes com perda de controlo da asma devido a uma ou mais exacerbações de asma grave, exigindo corticosteroides sistémicos, associadas a deterioração clínica detetada por alterações na GETE e no ACT em algum ponto do respetivo seguimento foram considerados «falha da suspensão» (grupo de falha). Os doentes sem exacerbações de asma ou com apenas uma exacerbação isolada ocorrida numa asma de outro modo bem controlada foram considerados «sucesso da suspensão» (grupo de sucesso).

Dos 49 doentes, 37 (75,5%) revelavam «sucesso da suspensão», enquanto 12 (24,5%) foram falhas no primeiro ano de seguimento. Em sete doentes, a recidiva ocorreu nos primeiros 6 meses após a descontinuação do omalizumab, enquanto em cinco doentes ocorreu deterioração da asma no prazo de 6 e 12 meses. Dez doentes reiniciaram o tratamento com omalizumab com boa resposta e dois foram incluídos em ensaios clínicos com outros anticorpos monoclonais.

As seguintes características demográficas e clínicas: atopia (teste de picada), rinosinusite crónica (RSC), pólipos nasais (rinosinusite crónica com pólipos nasais (RScPN)), intolerância a fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ACT, ER e FEV₁ (%) antes do início do tratamento com omalizumab

eram semelhantes no grupo de sucesso e no grupo de falha. Existiam mais doentes com RSC, pólipos nasais e intolerância a AINE no grupo de falha do que no grupo de sucesso, mas a diferença não era estatisticamente significativa ($p = 0,09$) (consultar o quadro suplementar E1 disponível [online](#)). Não se verificaram quaisquer diferenças em termos de ER e tratamento da asma entre os grupos de falha e de sucesso antes do início do omalizumab ou no ano anterior à descontinuação (consultar os quadros suplementares E2–E4 disponíveis [online](#)).

As diferenças entre os grupos foram avaliadas apenas na C6 porque os doentes com recidiva ou reiniciaram o omalizumab ou foram incluídos em ensaios clínicos com outros biofármacos, pelo que já não podiam ser avaliados. Apesar da deterioração clínica, não foram observadas alterações significativas do FEV₁ na C6 no grupo de falha. O valor de ASE apenas aumentou no grupo de falha na C6 comparativamente com a CC (quadro 1).

Como resultado da formação de complexos omalizumab/IgE, a terapêutica durante 6 anos com omalizumab foi associada a um aumento estatisticamente significativo dos valores de IgE total comparativamente com os valores observados antes do omalizumab ser iniciado (quadro 1). O aumento da IgE total foi muito mais elevado no grupo de falha (mediana de aumento de +420,0 UI/ml) do que no grupo de sucesso (mediana de aumento de +80,5 UI/ml) ($p = 0,02$). Quando o omalizumab foi retirado, observou-se uma diminuição significativa da IgE entre a CC e a C6. A diminuição foi maior no grupo de falha (mediana de redução de -269,0 UI/ml) do que no grupo de sucesso (mediana de redução de -145,5 UI/ml). A diferença nas alterações entre os dois grupos esteve próxima da significância estatística ($p = 0,054$) (quadro 1). Estes resultados podem sugerir que quanto mais rápida é a diminuição da IgE, mais cedo ocorrem recidivas de asma.

No nosso estudo, 75,5% dos doentes mantinham o controlo da asma na C12. A maioria dos casos de falha ocorreu nos primeiros 6 meses. No estudo XPORT, 67,7% dos doentes no grupo de tratamento mantinham o controlo de asma na C12. No entanto, uma percentagem importante (47,7%) dos asmáticos no grupo do placebo permaneceu bem controlada.³

Ao fim de 1 ano de seguimento, nos 37 doentes do grupo de sucesso a evolução no ACT e na GETE revelou uma deterioração estatisticamente significativa entre a CC e a C6 (quadro 1). Estas observações sugerem que, embora estes doentes não tenham sofrido exacerbações que exigissem terapêutica com corticosteroides orais, ocorreu uma ligeira deterioração clínica após a descontinuação do omalizumab.

Quadro 1 Evolução das principais variáveis clínicas de acordo com o sucesso ou falha da descontinuação do tratamento com omalizumab

Variável	Grupo	Pré-tratamento (PT)	Cessação (CC)	Consulta ao fim de 6 meses (C6)	PT*	CC*	C6*	PT† versus CC	PT† versus C6	CC† versus C6
GETE	Sucesso	-	3,6±0,5 4,0 (3,0–4,0)	3,1±0,9 3,0 (3,0–4,0)	-	n.s.	0,0098	-	-	0,0002
	Falha	-	3,3±0,8 3,5 (3,0–4,0)	2,0±1,3 2,0 (1,0–3,0)	-	n.s.	-	-	-	0,0313
ACT	Sucesso	15,1±5,5 15,0 (10,0–20,0)	22,4±2,7 23,0 (21,0–24,0)	20,3±4,1 21,0 (16,0–24,0)	n.s.	n.s.	0,0036	<0,0001	>0,0001	0,0007
	Falha	12,4±5,2 13,0 (10,0–15,0)	20,4±3,7 21,5 (18,0–23,0)	14,5±5,9 13,0 (10,0–20,0)	n.s.	n.s.	0,0029	n.s.	n.s.	0,0234
Taxa de exacerbação	Sucesso	4,4±3,3 3,0 (2,0–6,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,4±0,8 0,0 (0,0–1,0)	n.s.	n.s.	0,0030	<0,0001	>0,0001	n.s.
	Falha	4,8±3,9 3,5 (1,5–9,5)	0,0 (0,0–0,0)	1,5±1,1 2,0 (0,0–2,0)	n.s.	n.s.	0,0010	0,0195	0,0195	0,078
FEV ₁ (%)	Sucesso	63,6±20,3 61,8 (51,7–70,3)	70,4±15,7 68,6 (59,0–79,4)	68,1±14,5 64,6 (61,2–72,3)	n.s.	n.s.	n.s.	0,0276	0,0296	n.s.
	Falha	68,3±19,4 70,7 (59,6–81,6)	76,2±18,3 80,6 (64,2–89,2)	67,1±22,1 71,7 (40,8–83,4)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
IgE (UI/ml)	Sucesso	462,2±894,1 180,0 (78,0–393,0)	546,8±515,9 346,0 (210,0–632,0)	398,0±510,6 217,0 (92,0–412,0)	n.s.	n.s.	n.s.	0,0113	n.s.	0,0003
	Falha	322,4±243,7 304,0 (148,0–354,0)	710,5±354,9 780,0 (372,0–965,0)	320,6±171,2 309,0 (162,0–494,0)	n.s.	n.s.	n.s.	0,0010	n.s.	0,0039
N.º absoluto de eosinófilos no soro (10 ⁹ /l)	Sucesso	-	378,8±361,6 300,0 (100,0–400,0)	456,2±562,5 300,0 (100,0–600,0)	-	n.s.	n.s.	-	-	n.s.
	Falha	-	395,5±226,3 400,0 (200,0–600,0)	585,7±333,8 500,0 (400,0–600,0)	-	n.s.	n.s.	-	-	0,0156

Cada célula mostra a média ± DP e a mediana (p25–p75) da variável clínica em cada grupo de acordo com o sucesso/falha da suspensão, para cada consulta do estudo.

*Valores p das diferenças estatisticamente significativas observadas entre os grupos de sucesso e de falha da suspensão para a variável na consulta indicada.

†Valores p das diferenças estatisticamente significativas observadas para a variável nas consultas indicadas, comparados nos grupos de sucesso ou falha da suspensão.

ACT, Teste de Controlo da Asma; GETE, Avaliação Global da Eficácia Terapêutica; n.s., sem diferenças estatisticamente significativas; CC, consulta da cessação.

Apesar de não terem sido realizadas mais análises estatísticas clínicas ao fim de 1 ano, todos os doentes continuaram sob supervisão médica durante, pelo menos, 4 anos. Dos 37 doentes que estavam no grupo de sucesso aquando da C12, 5 estavam no grupo de falha na C24 (24 meses), 1 na C36 (36 meses) e 1 na C48 (48 meses). Todos os doentes do grupo de falha reiniciaram o tratamento com omalizumab com uma boa resposta. Na C48, 61% dos doentes mantinham o controlo da asma (figura 1).

Até à data, esta é a maior publicação relativa à persistência de eficácia após ces-

sação do tratamento com omalizumab na «vida real». A perda de controlo da asma afetou quase 40% dos doentes ao fim de 4 anos e, na maioria dos doentes, num prazo de 6–12 meses. A possibilidade de uma rápida diminuição da IgE constituir um fator de previsão de recidiva tem de ser confirmada.

Apesar das óbvias limitações de um inquérito amostral aberto, os resultados do nosso estudo na vida real sugerem que os efeitos antiasmáticos da terapêutica com omalizumab durante 6 anos podem persistir por um longo período de tempo após descontinuação do tratamento.

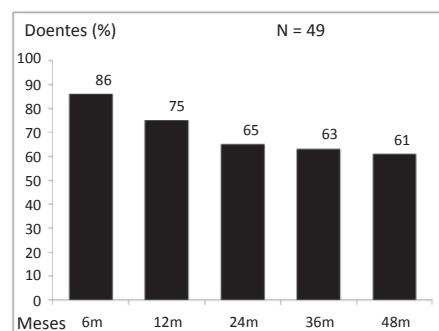


Figura 1 Número de asmáticos (%) que permaneceram controlados ao longo do seguimento de 4 anos.

Maria del Carmen Vennera,^{1,2} Carlos Sabadell,³ Cesar Picado^{1,2} em nome da Sociedade Espanhola do Registo do Omalizumab

¹Department of Pneumology and Respiratory Allergy, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

²Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

³Department of Pneumology, Hospital de Figueres, Figueres, Catalunya, Spain

Correspondência Dr Maria del Carmen Vennera, Department of Pneumology and Respiratory Allergy, Hospital Clinic, Barcelona 08036, Spain; mvennera@hotmail.com

Agradecimentos Agradecemos ao Dr. R Muñoz e ao Dr. E Arismendi pela contribuição com os seus comentários para a conclusão do artigo, e também ao Dr. J Bartra pelo seu contínuo estímulo ao nosso trabalho.

Colaboradores Sociedade Espanhola do Registo do Omalizumab: M J Alvarez Puebla, R Irigaray, E Martínez-Moragón, C Pellicer, C Martínez, X Muñoz, C Cañete, L Marqués, N Marina, S Pascual.

Contribuições MCV e CP projetaram o estudo. MCV e CS recolheram os dados da Sociedade Espanhola do Registo do Omalizumab. MCV e CP elaboraram o manuscrito. MCV, CS e CP contribuíram para a interpretação dos resultados. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Financiamento Este estudo foi apoiado por uma bolsa da Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica (SEPAR).

Conflito de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Comité de Ética do Hospital Clínico da Universidade de Barcelona.

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

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

Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211180>).

►Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>).

Para citar Vennera MdC, Sabadell C, Picado C, et al. Thorax 2018;73:782–784.

Recebido a 18 de fevereiro de 2017

Revisto a 6 de outubro de 2017

Aceite a 9 de outubro de 2017

Publicado primeiro online a 27 de outubro de 2017

Thorax 2018;73:782–784.

doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210017

REFERÊNCIAS

- Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525–36.
- Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:306–20.

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 trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Revinty Ellipta 184/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA:** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Asma: Revinty Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta, de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada: doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de curta ação "conforme o necessário". **DPOC:** Revinty Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com FEV₁ previsível normal <70% (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg) - Adultos e adolescentes ≥ 12 anos Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. Necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser tomado um agonista beta, de curta duração, por inalação, para o alívio imediato. Deve considerar-se uma dose inicial de 92/22 mcg para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. Crianças <12 anos A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg):** Adultos ≥ 18 anos Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica:** Não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais:** Idosos (> 65 anos) e Compromisso renal: Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático:** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 mcg. **Modo de administração:** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** **Deterioração da doença** - Não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo. Os doentes não devem interromper a terapêutica na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta. **Broncospasmo paradoxal** Pode ocorrer com um aumento imediato na pieira após a administração. Deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico. Doentes com compromisso hepático: Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 mcg. **Efeitos sistémicos dos corticosteroides** Podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas 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. **Afeções 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., 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 & Cº S.A. - Av. da Siderurgia Nacional • 4745-457 S.Mamede do Coronado. • NIPC 500 220 913. DIDSAM161108

GIBITER[®] Easyhaler[®]

Budesonida / Formoterol



A. MENARINI PORTUGAL

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