

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

Ajude os seus doentes a explorar novas possibilidades...

Incruse Ellipta é um novo LAMA, uma vez dia, para os seus doentes com DPOC.¹

Melhora significativamente a função pulmonar vs. Tiotrópio² enquanto monoterapia e também enquanto Terapêutica Tripla, em combinação com ICS/LABA, vs. ICS/LABA isoladamente.³



INCRUSE[®] ELLIPTA[®]
umecidínio
Elevar Expetativas na DPOC

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 Incruse **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 55 microgramas de umecidínio (equivalente a 65 microgramas de brometo de umecidínio). Isto corresponde a um recipiente unidose de 62,5 microgramas de umecidínio equivalente a 74,2 microgramas de brometo de umecidínio. Cada dose administrada contém aproximadamente 12,5 mg de lactose (na forma mono-hidratada). **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com DPOC. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** *Posologia Adultos* A dose recomendada é uma inalação uma vez por dia. Deve ser administrado uma vez por dia à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilação. A dose máxima é uma inalação uma vez por dia. *Populações especiais* **Doentes idosos** Não é necessário ajustar a posologia em doentes com mais de 65 anos. **Compromisso renal** Não é necessário ajustar a posologia em doentes com compromisso renal. **Compromisso hepático** Não é necessário ajustar a posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e deve ser utilizado com precaução. *População pediátrica* Não existe utilização relevante na população pediátrica (<18 anos de idade) na indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Asma** Não deve ser utilizado em doentes com asma uma vez que não foi estudado nesta população de doentes. **Broncospasmo paradoxal** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente se ocorrer broncospasmo paradoxal e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Deterioração da doença** Brometo de umecidínio destina-se ao tratamento de manutenção da DPOC. Não deve ser utilizado para o alívio dos sintomas agudos, i.e., como terapêutica de emergência para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. Os sintomas agudos devem ser tratados com um broncodilatador de inalação de curta duração de

ação. 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 com brometo de umecidínio, deve realizar-se uma reavaliação do doente e do regime de tratamento da DPOC. **Efeitos cardiovasculares** Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia, após a administração de antagonistas dos recetores muscarínicos, incluindo brometo de umecidínio. Brometo de umecidínio deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, em especial arritmias cardíacas. **Atividade antimuscarínica** Deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado, de forma consistente com a sua atividade antimuscarínica. **Excipientes** Contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram nasofaringite e infeção do trato respiratório superior. **Infeções e infestações** *Frequentes* Nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário, sinusite *Pouco frequentes* Faringite **Doenças do sistema nervoso** *Frequentes* Cefaleia *Pouco frequentes* Disgeusia **Doenças cardíacas** *Pouco frequentes* Fibrilhação auricular, ritmo idioventricular, taquicardia supraventricular, extra-sístoles supraventriculares *Frequentes* Taquicardia **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino** *Frequentes* Tosse **Doenças gastrointestinais** *Pouco frequentes* Obstipação, boca seca **Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos** *Pouco frequentes* Erupção cutânea. **TITULAR DA AIM** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** maio de 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. 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. A Glaxo Group Limited é o detentor da AIM de Incruse[®]. O representante local do titular de AIM de Incruse[®] é GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda. N.º Cont. 500 139 962; Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 ARQUIPARQUE – Miraflores; 1499-013 Algés

Referências: 1. RCM de Incruse Ellipta (umecidínio), maio 2016; 2. Feldman, G et al. *Intern J COPD* 2016. 11: 719-730; 3. Siler TM et al. *Respir Med* 2015; 109:1155–1163.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 8.121

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) P O'Byrne (Canada)

R Chambers (UK) J-L Pepin (France)

T Coleman (UK) M Polkey (UK)

GJ Criner (USA) J Quint (UK)

J Davies (UK) N Rahman (UK)

A Floto (UK) S Shaheen (UK)

M Griffiths (UK) R Stevens (USA)

L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf

S Janes (UK) (The Netherlands)

B Kampman (UK) C Wainwright (Australia)

M Kolb (Canada) T Wilkinson (UK)

B Mohles (USA)

President, British Thoracic Society

MDL Morgan

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax. Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics. Thorax is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the Journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the British Thoracic Society or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on.

Copyright: © 2017 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited, Bengaluru & Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431. POSTMASTER: send address changes to Thorax, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA.

Índice Volume 1 Número 1

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

janeiro-fevereiro 2017

Edição Portuguesa N.º 1 janeiro / fevereiro 2017 - Volume 1

5 Editorial

7 Artigo original

7 Reações adversas a

anti-histamínicos sistémicos em crianças na Holanda

10 Nova medida da experiência relatada pelo doente, para crianças com doença alérgica: desenvolvimento, validação e resultados no contexto dos cuidados integrados

18 Doença pulmonar pediátrica

18 Alterações da mecânica respiratória e da resposta ventilatória durante o exercício em crianças nascidas com prematuridade extrema

26 Infecções respiratórias

26 Avaliação multidimensional da gravidade das bronquiectasias: análise de sete coortes europeias

34 Epidemiologia respiratória

34 Trajetórias de peso nos lactentes e sibilância na infância: estudo de coorte à nascença NINFEA

41 Asma

41 Diferenças clínicas e funcionais entre a asma de início precoce e tardio no adulto: *Tasmanian Longitudinal Health Study*

Thorax

com artigos do
Archives of
Disease in Childhood

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

A Medjournal não se responsabiliza pela opinião expressa dos autores.

Proibida a reprodução total ou parcial sob qualquer forma, sem autorização prévia do BMJ Publishing Group.



Comissão Científica

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

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



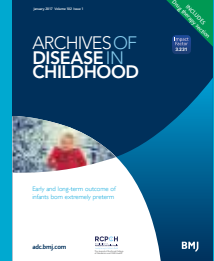
Onoma, Gabinete de Traduções, Lda
Rua Coelho da Rocha, 73, CV
1350-073 Lisboa
www.onoma.pt

Paginação e impressão
Printipio - Indústrias Gráficas, Lda.
SULIM | Park - Alto da Bela Vista
Estrada de Paço de Arcos, N.º 77 - Pavilhão 20
2735-308 Cacém

Periodicidade: 6 números anuais

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

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €



Editor in Chief

Martin Ward Platt

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Imti Choonara (Drug Therapy)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

Senior Editor

Martin Ward Platt

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: 3.231

Journal of the Royal College of

Paediatrics and Child Health

Disclaimer: ADC is published by BMJ

Publishing Group Ltd (a wholly owned

subsidiary of the British Medical Association)

and the Royal College of Paediatrics and Child

Health. The owners grant editorial freedom to

the Editor of ADC. ADC follows guidelines on

editorial independence produced by the World

Association of Medical Editors and the code on

good publication practice of the Committee on

Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is

provided without warranty, express or implied.

Statements in the journal are the responsibility

of their authors and advertisers and not authors'

institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the

Royal College of Paediatrics and Child Health

or the BMA unless otherwise specified or

determined by law. Acceptance of advertising

does not imply endorsement.

To the fullest extent permitted by law, the

BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for

any loss, injury or damage resulting from the

use of ADC or any information in it whether

based on contract, tort, or otherwise. Readers

are advised to verify any information they

choose to rely on.

Copyright © 2017 BMJ Publishing Group Ltd

and Royal College of Paediatrics and Child

Health.

All rights reserved; no part of this publication

may be reproduced, stored in a retrieval system,

or transmitted in any form or by any means,

electronic, mechanical, photocopying, recording,

or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group

Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited,

Bengaluru & Chennai, India and printed in the

UK on acid-free paper from sustainable forests.

ADC (ISSN No: 0003-9888) is published

monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is

distributed in the USA by Air Business Ltd.

Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431

and additional mailing offices. POSTMASTER:

send address changes to Archives of Disease

in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet

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

Jamaica, NY 11434, USA

Editorial

Inicia-se agora a distribuição de uma publicação em língua portuguesa que visa divulgar artigos recentes de duas prestigiadas revistas indexadas editadas pelo *British Medical Journal* (BMJ): *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood*.

As doenças respiratórias são um desafio diário na prática clínica dos profissionais de saúde mais diretamente responsáveis pela sua abordagem, como é o caso dos imunoalergologistas, dos pneumologistas, dos pediatras e dos médicos de família com maior interesse por esta área. É a estes médicos que esta publicação é particularmente dirigida.

A patologia respiratória, em todos os grupos etários, pelo seu impacto social, morbilidade e mortalidade potencial, justifica que em cada momento se faça uma reflexão sobre todos os conhecimentos e práticas que possibilitem melhorar resultados em saúde. Pretendemos assim divulgar artigos que, de um modo quase transversal, interessem aos clínicos independentemente das suas competências mais específicas.

Incrementar sensibilidades e alargar interesses em áreas de fronteira poderão facilitar diálogo e complementaridade. Uma palavra de agradecimento, quer aos membros da Comissão Científica, quer às empresas da indústria farmacêutica, pelo seu entusiástico envolvimento neste projeto editorial.

Neste primeiro número vamos viajar por artigos que vão da epidemiologia da doença respiratória em idade pediátrica até à avaliação da gravidade das bronquiectasias. Desejamos uma boa leitura.

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

Editor in Chief
Martin Ward Platt

Deputy Editors
Patrick Cartledge
(Commissioning)

Imti Choonara (Drug Therapy)
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)

Statistical Editor
Tim Cole

**Social Media and
Archimedes Editor**
Bob Phillips

Global Health Editor
Nick Brown

Images Editor
Mark Tighe

Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

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

**Guidelines for Authors and
Reviewers**

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

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

International Advisory Board

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

Statistical Advisors

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

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

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

The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health



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 (blogs.bmj.com/adc-precis)

Subscription Information

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

Institutional rates 2017

Print
£896; US\$1748; €1210

Online

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

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

Personal rates 2017

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

Online only

£183; US\$357; €248

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

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

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 6088
E: rsands@bmj.com

Subscriptions (except USA)

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

US Subscriptions

PP&F, PO Box 361
Birmingham, AL 35201-0361, USA
T: +1 800 348 6473 (toll free in the USA)
E: bmj-clinicalevidence@ebsco.com

Display Advertising Sales

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

Online Advertising Sales

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

Reprints Administrator
T: +44 (0)20 150 251 5161
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>

Reações adversas a anti-histamínicos sistêmicos em crianças na Holanda

Tjalling W de Vries,¹ Florence van Hunsel²

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311014>).

¹Department of Paediatrics, Medical Centre Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands
²Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Den Bosch, The Netherlands

Correspondência para

Dr Tjalling W de Vries, Department of Paediatrics, Medical Centre Leeuwarden, PO Box 888, Leeuwarden 8901 BR, The Netherlands; Tjalling.de.vries@znb.nl

Recebido a 8 de dezembro de 2015

Revisto a 23 de março de 2016

Aceite a 25 de março de 2016

Publicado primeiro online a 18 de abril de 2016

RESUMO

Contexto Os anti-histamínicos são utilizados no tratamento da rinite alérgica, da conjuntivite alérgica, da urticária crônica espontânea e do eczema atópico.

Objetivo Estudar os relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) em crianças tratadas com anti-histamínicos, para fornecer aos prescritores um panorama geral da possível toxicidade.

Desenho Estudamos as RAM em crianças que foram notificadas ao Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb, nos anos 1991-2014, avaliamos o *score* Naranjo e, quando possível, calculamos a OR.

Resultados As RAM graves incluíram uma morte (síndrome neuroléptica maligna), arritmia cardíaca (um caso) e convulsões (três casos). As erupções cutâneas e a sonolência foram as RAM mais reportadas. Foram também referidas agressividade e agitação.

Conclusões Pode ocorrer toxicidade com anti-histamínicos de segunda geração. A principal toxicidade diz respeito a erupções cutâneas e problemas ao nível do sistema nervoso central.

INTRODUÇÃO

São prescritos anti-histamínicos sistêmicos a muitas crianças. As indicações de utilização são as doenças alérgicas.¹ Numa descrição geral publicada em 2001, os autores afirmaram que os anti-histamínicos H1 de segunda geração tinham poucos efeitos secundários.² Decidimos estudar o perfil de segurança dos anti-histamínicos sistêmicos em crianças, a fim de fornecer aos médicos prescritores um panorama geral das reações adversas a medicamentos (RAM) relevantes. Estudamos os relatos de RAM em crianças, depois de tomarem anti-histamínicos, constantes da base de dados de relatos espontâneos da Holanda, mantida pelo Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb.

MÉTODOS

Estudamos retrospectivamente todas as RAM reportadas para anti-histamínicos sistêmicos [código R06A segundo a classificação “*Anatomical and Therapeutic Chemical classification (ATC)*”] em crianças com 0-18 anos de idade notificadas ao Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb nos anos 1991-2014. Todos estes relatos foram avaliados quanto à causalidade, por avaliadores qualificados.

Extraíram-se da base de dados informações como o medicamento sob suspeita, co-medicação, idade e sexo do doente e a presumível RAM. As RAM relatadas foram classificadas na base de dados e divididas nas categorias de «não grave» e «grave». Esta última inclui evolução fatal, potencialmente fatal, com necessidade de (prolongamento da) hospitalização, resultante em deficiência/incapacidade significativa e outras condições importantes do ponto de vista médico. Todas as restantes RAM foram classificadas como não graves.³

Excluimos a prometazina (código ATC DO4AA10) e a dectropina (código ATC R06AX16), uma vez que a prescrição de prometazina em crianças foi desencorajada após vários relatos de RAM graves⁴

O que já se sabe sobre este tema

- Os anti-histamínicos mais antigos, de primeira geração, causam sonolência numa grande proporção dos doentes.
- Pensa-se que os anti-histamínicos de segunda geração têm menos efeitos secundários, com base em estudos efetuados pelas empresas farmacêuticas.

O que este estudo vem acrescentar

- As erupções cutâneas e as cefaleias foram as reações adversas ao medicamento (RAM) mais relatadas para os anti-histamínicos.
- Podem ocorrer sonolência, agressividade, agitação, hiperatividade e convulsões com anti-histamínicos de segunda geração.
- As RAM aos anti-histamínicos são mais frequentes do que sugerem os estudos das empresas farmacêuticas.

e a dectropina foi comercializada apenas na Holanda e retirada do mercado pelo mesmo motivo.⁵

Descrevemos as RAM graves e mais reportadas. Em casos selecionados, reavaliámos a causalidade das reações ao medicamento reportadas, com base no *score* Naranjo, bem como a OR de relato (ROR). O *score* Naranjo é um método quantitativo para avaliar a ligação entre um medicamento e uma reação adversa.⁶ A ROR compara a taxa de relato de um efeito adverso específico a um medicamento com a taxa de relato do mesmo efeito adverso em todos os restantes medicamentos. A ROR é calculada através de uma razão: o numerador é o número de casos em que foi utilizado um anti-histamínico e em que foi reportada uma RAM específica, a dividir pelo número de casos que utilizaram anti-histamínicos em que não foi relatada esta mesma RAM; o denominador é o número de casos pediátricos que utilizam outros medicamentos sob suspeita e que relatam uma RAM específica, a dividir pelo número de casos pediátricos que utilizam outros medicamentos sob suspeita sem relato dessa RAM específica. É expressa sob a forma de uma estimativa por pontos, com os IC de 95% correspondentes. Têm de existir pelo menos três relatos na base de dados para se poder calcular uma ROR fiável.⁷ A ROR oferece informação sobre a desproporcionalidade de uma associação, não sobre a causalidade.

RESULTADOS

Foram encontrados 291 relatos de RAM e excluimos 63 (22%) por estarem associados à utilização de prometazina (16) ou dectropina (47), ficando assim 228 relatos.

Para citar: de Vries TW, van Hunsel F. Arch Dis Child 2016;101:968–970.

Cento e quarenta e oito (65%) relatos diziam respeito a rapazes com uma média e uma mediana de idades de 9,6 e 10,0 anos (intervalo 1-18 anos). Os fármacos mais referidos foram desloratadina (16%), loratadina (15%) e cetotifeno (13%).

Registaram-se cinco RAM graves (Quadro 1). Uma rapariga de quatro anos desenvolveu uma síndrome neuroléptica maligna após a utilização de alimemazina. O seu caso encontra-se descrito noutra local.⁸ O segundo caso diz respeito ao relato de um rapaz de 14 anos com aquicardia de reentrada nodal aurículo-ventricular (TRNAV) após a administração de azitromicina para infeção respiratória e fexofenadina para alergia, com um período de latência de 8 dias (6 dias após a interrupção da azitromicina). Os fármacos concomitantes eram fluticasona nasal e fluticasona/salmeterol 100/50 µg inalados duas vezes por dia. Considerou-se provável a relação entre a causa e o fármaco.

Três relatos diziam respeito a convulsões. No primeiro, tratava-se de uma rapariga de 11 anos de idade que apresentou uma convulsão com uma duração de 10 minutos após o uso de loratadina. Tomou igualmente ácido cromoglicólico e salbutamol. O EEG apresentava-se normal. Neste caso, considerou-se que a relação era possível.

O segundo caso dizia respeito a uma rapariga de 2 anos de idade que tinha apresentado convulsões após a administração de loratadina, com uma latência de 3 dias após o início da medicação. Teve além disso febre e não tomou qualquer outro fármaco. A correlação foi considerada possível.

O terceiro relato envolvia um rapaz de 16 anos de idade com convulsões tónico-clónicas após a administração de desloratadina para uma alergia aos pólenes, com uma latência de 8 dias após o início da medicação. Foi internado durante uma noite. Não foi reportada medicação concomitante e não tinha antecedentes clínicos de nota. Consequentemente, a relação entre o fármaco e o efeito adverso foi considerada provável.

Foi relatada sonolência 12 vezes após a utilização de anti-histamínicos mais recentes, entre os quais a levocetirizina (dois relatos), a cetirizina (dois) e o dimetindeno (dois). Foi relatada agressividade após a toma de cetotifeno (n=3; ROR=27,9; IC 95% 8,1 a 96) e de desloratadina (n=3; ROR=9,6; IC 95% 3,0 a 31).

Agressividade, hiperatividade ou agitação foram também reportadas após a administração de cetirizina, cetotifeno, levocetirizina, loratadina, astemizole, dimetindeno e cipro-heptadina. O Lareb recebeu 16 relatos de cefaleias envolvendo terfenadina (n=4; ROR=5,3; IC 95% 1,7 a 16), fexofenadina, loratadina (n=3; ROR=2,9; IC 95% 0,9 a 9,8), levocetirizina (n=5; ROR=3,3; IC 95% 1,3 a 8,7), desloratadina (n=2)

e cetirizina. Erupções cutâneas, *rash* e exantemas foram relatados após quase todos os anti-histamínicos (n=33).

DISCUSSÃO

Neste estudo, encontrámos uma relação entre os anti-histamínicos sistémicos, convulsões e perturbações do comportamento, como a hiperatividade e a agressividade. Encontrámos igualmente uma associação com sonolência, cefaleias e erupções cutâneas.

Ocorreu a morte de uma rapariga a quem havia sido administrada alimemazina como sedativo, provocando a síndrome neuroléptica maligna.⁸ Para alívio de sintomas alérgicos, a dose é inferior à da sedação (0,25 vs. 2 mg/kg, respetivamente).⁹

Um rapaz adolescente apresentou arritmia cardíaca após a administração de fexofenadina. Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro relato de arritmia cardíaca após a toma de fexofenadina num adolescente, embora tenham sido relatadas, em adultos, arritmias após a administração de anti-histamínicos, incluindo a fexofenadina.^{10 11}

Foram anteriormente relatadas convulsões após a administração de desloratadina.^{12 13} É possível que o sistema histaminérgico central desempenhe um papel na inibição das convulsões. Formulou-se a hipótese de, nalguns doentes, poderem estar presentes concentrações mais elevadas do fármaco devido a uma mutação da enzima transportadora de efluxo.¹² Este fenómeno poderá também desempenhar um papel na sonolência e nas alterações comportamentais. Em termos globais, a ocorrência de RAM no sistema nervoso central demonstra que, nalguns doentes, é atravessada a barreira hematoencefálica.

Em 2015, o Lareb notificou o Conselho de Avaliação de Medicamentos da Holanda, alertando para a observação de perturbações do comportamento em doentes tratados com desloratadina, incluindo crianças.¹⁴ Além do mais, em várias ocasiões foi reportado um evento pós suspensão do fármaco positivo. O tempo até ao início do efeito variou entre 1 e 3 dias em vários relatos. A hiperatividade poderá ser um efeito direto do fármaco sobre o cérebro, mas pode também acontecer que, quando se aliviam os sintomas alérgicos, as crianças tenham mais energia. Não encontrámos quaisquer relatos desta associação.

Foram relatadas muitas vezes erupções cutâneas – após a administração de cetirizina,¹⁵ hidroxizina,^{16 17} loratadina¹⁸ e fexofenadina.¹⁹ Muitos fármacos estão associados a erupções cutâneas, pelo que não surpreende que os anti-histamínicos também provoquem problemas de pele. Muitas crianças com doenças alérgicas apresentam erupções

Quadro 1 Reações adversas ao medicamento (RAM) após anti-histamínicos, relatadas ao Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb

RAM	Número de relatos	Observações (número de casos)	Medicamento com ROR (IC 95%) calculada aquando de mais de dois casos*
Síndrome neuroléptica maligna	1	Rapariga de 4 anos após alimemazina	
Taquicardia devida a reentrada aurículoventricular	1	Rapaz de 14 anos após fexofenadina	
Convulsão	3	Rapariga de 2 anos após loratadina; Rapariga de 11 anos após loratadina; Rapaz de 16 anos após desloratadina	
Sonolência	12	cetirizina (2), levocetirizina (2), desloratadina, astemizole, cipro-heptadina, dimetindeno, fexofenadina, oxatomida, oxomemazina, dexclorfeniramina	
Agressividade	9	cetotifeno (3), desloratadina (3), cetirizina, levocetirizina, cipro-heptadina	cetotifeno 27,9 (8,1 a 96) desloratadina 9,6 (3,0 a 31)
Agitação	7	cetotifeno (3), cetirizina, loratadina, desloratadina, astemizole	cetotifeno 3,4 (1,0 a 12)
Hiperatividade	5	desloratadina, cetotifeno, terfenadina, loratadina, dimetindeno	heptadina
Cefaleias	16	levocetirizina (5), terfenadina (4), loratadina (3), desloratadina (2), cetirizina, fexofenadina	levocetirizina 3,3 (1,3 a 8,7) terfenadina 5,3 (1,7 a 16) loratadina 2,9 (0,9 a 9,8)
Erupções cutâneas†	33	cetirizina (6), desloratadina (5), loratadina (4), terfenadina (4), cetotifeno (3), oxomemazina (3), levocetirizina (2), fexofenadina (2), astemizole, dimetindeno, oxatomida, dexclorfeniramina	

*ROR, OR de relato: o numerador é o número de casos em que se usou um anti-histamínico e em que foi relatada uma RAM específica, a dividir pelo número de casos em que se usou anti-histamínicos e em que não foi relatada esta RAM. O denominador é o número de casos pediátricos que utilizaram outros fármacos suspeitos e em que se relatou uma RAM específica, a dividir pelo número de casos pediátricos em que se utilizou fármacos suspeitos sem que fosse relatada essa RAM específica.

†Devido a descrições diferentes de erupções cutâneas, não foi calculada a ROR.

cutâneas e torna-se incômodo quando surgem erupções adicionais após a administração de anti-histamínicos. Em caso de dúvida, deve interromper-se e reintroduzir em seguida os anti-histamínicos para verificar ou excluir uma associação, antes de acrescentar outros fármacos.

Foi anteriormente encontrada a associação entre os anti-histamínicos e as cefaleias e as bulas de efeitos secundários dos anti-histamínicos fazem referência a cefaleias. Encontrámos o relato do caso de uma rapariga de 8 anos de idade em que a levocetirizina seria aparentemente a causa de cefaleias intensas.²⁰

Encontrámos vários estudos sobre a segurança dos anti-histamínicos em crianças. Simons acompanhou durante 18 meses um grupo de 500 crianças entre os 12-24 meses de idade, tratadas com levocetirizina e não verificaram nenhuma das RAM por nós descritas.²¹ De igual modo, Potter não encontrou nenhuma destas RAM num grupo de 150 crianças mais velhas (6-12 anos de idade) tratadas com levocetirizina durante até 4 semanas.²² Em dois grandes ensaios com quase 400 crianças dos 6 aos 24 meses de idade, tratadas com 15 ou 30 mg ou placebo, não foram observadas RAM graves nem alterações em electrocardiográficas.²³ Comparou-se a levocetirizina com placebo num grupo de 177 crianças com rinite alérgica sazonal e os autores não encontraram qualquer diferença nas RAM entre os grupos.²⁴ Por conseguinte, as RAM encontradas por nós nunca foram descritas nestes estudos de segurança, todos promovidos pelos fabricantes.

A força deste estudo reside no facto de o material do estudo consistir em todos os relatos pediátricos de RAM com anti-histamínicos sistémicos encontrados na base de dados do Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb. Uma limitação inerente à utilização de uma base de dados de relatos espontâneos e voluntários é a eventual omissão de relatos relevantes,²⁵ pelo que não é possível verificar a verdadeira incidência de RAM. Por outro lado, dado que o relato era voluntário, ocorrerá apenas quando os doentes, os pais ou os profissionais de saúde suspeitam de uma correlação. Um sistema de relato voluntário proporciona alertas precoces quanto a efeitos nocivos relacionados com os medicamentos. Outra limitação dos dados de relatos voluntários é que nem sempre há certeza quanto à causalidade das RAM relatadas.

Não foram publicados pormenores sobre todos os efeitos RAM graves. Contudo, todos os estudos de segurança publicados que encontrámos foram promovidos pelos fabricantes, o que poderá ter dado origem a um enviesamento.

Ao prescrever anti-histamínicos, os médicos deverão estar cientes de RAM como sonolência, alterações comportamentais, erupções cutâneas e cefaleias. Existe adicionalmente uma possível relação entre convulsões e (des)loratadina.

Contribuições Ambos os autores fizeram contribuições substanciais para a concepção e desenho do estudo, para a aquisição, análise e interpretação dos dados. Eles redigiram o artigo e reviram criticamente para o importante conteúdo intelectual. Ambos aprovaram a versão final. Eles são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, asseguraram que foram investigadas e resolvidas apropriadamente as questões relacionadas com a precisão e integridade.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

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

REFERÊNCIAS

1. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:122-31.
2. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001;24:119-47.
3. European Medicines Agency. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf
4. Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA. Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use. *N Engl J Med* 2005;352:2653.
5. Stricker BH, Prins AM, Schilte PP. Serious psychological side effect in children taking high doses of deproprine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1362-5.
6. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
7. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2004;13:519-23.
8. van Maldegem BT, Smit LM, Touw DJ, et al. Neuroleptic malignant syndrome in a 4-year-old girl associated with alimemazine. *Eur J Pediatr* 2002;161:259-61.
9. Dutch Children's Formulary. <http://www.kinderformularium.nl> (accessed 28 Oct 2015).
10. Keller GA, Di Girolamo G. Antihistamines: past answers and present questions. *Curr Drug Saf* 2010;5:58-64.
11. Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M, et al. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999;353:980.
12. Cerminara C, El-Mahany N, Roberto D, et al. Seizures induced by desloratadine, a second-generation antihistamine: clinical observations. *Neuropediatrics* 2013;44:222-4.
13. Passier JLM, van Hunsel FPAM, van Puijnenbroek EP. (Des)loratadine en convulsies. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2009;110:249-52.
14. Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. Desloratadine and abnormal behavior. http://databanksw.lareb.nl/Downloads/KWB_2015_1_Deslo.pdf
15. Badawi AH, Tefft K, Fraga GR, et al. Cetirizine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a serious reaction to a commonly used drug. *Dermatol Online J* 2014;20:22613.
16. Cohen HA, Barzilai A, Matalon A, et al. Fixed drug eruption of the penis due to hydroxyzine hydrochloride. *Ann Pharmacother* 1997;31:327-9.
17. Cohen HA, Cohen Z, Frydman M. Fixed drug eruption of the scrotum due to hydroxyzine hydrochloride (Atarax). *Cutis* 1996;57:431-2.
18. Pionetti CH, Kien MC, Alonso A. Fixed drug eruption due to loratadine. *Allergol Immunopathol* 2003;31:291-3.
19. Fung IN. A pediatric case of chronic idiopathic urticaria induced by antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 2014;2:114-15.
20. Biedrol A, Kacilski M, Skowronek-Bala B. Stabbing headache in an 8-year-old girl: primary or drug induced headache? *Pediatrics* 2014;133:e1068-71.
21. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42.
22. Potter PC. Paediatric Levocetirizine Study Group. Efficacy and safety of levocetirizine on symptoms and health-related quality of life of children with perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:175-80.
23. Hampel FC, Kittner B, van Bavel JH. Safety and tolerability of fexofenadine hydrochloride, 15 and 30 mg, twice daily in children aged 6 months to 2 years with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:549-54.
24. de Blic J, Wahn U, Billard E, et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:267-75.
25. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385-96.

Archives of Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

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

Why read?

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



Nova medida da experiência relatada pelo doente, para crianças com doença alérgica: desenvolvimento, validação e resultados no contexto dos cuidados integrados

C Gore,^{1,2} R Griffin,¹ T Rothenberg,³ A Tallett,⁴ B Hopwood,⁴ S Sizmur,⁴ C O'Keeffe,² J O Warner¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-309598>).

¹Department of Academic Paediatric Allergy, Imperial College, London, UK

²Department of Paediatric Allergy, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

³Department of Paediatrics, Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

⁴Pickier Institute Europe, Oxford, UK

Correspondência para

Dr Claudia Gore, Department of Paediatric Allergy, Paediatric Research Unit, 7th Floor QEOM Building, St Mary's Hospital, Praed Street, London W2 1NY, UK; cgore@nhs.net

Recebido a 31 de agosto de 2015
Revisto a 15 de abril de 2016
Aceite a 15 de abril de 2016
Publicado primeiro online a 2 de agosto de 2016

RESUMO

Objetivos Desenvolver e validar uma nova medida da experiência relatada pelo doente (ERD), específica de alergias, para crianças e seus pais, bem como reunir observações em contexto de cuidados integrados.

Desenho Foram elaboradas duas ERD específicas de alergias utilizando grupos-alvo, testes cognitivos, dois estudos de validação prospetivos (colaboração: *Royal College of Paediatrics and Child Health, Picker Institute Europe, Imperial College/Londres*): «Your Allergy Care» («Os Seus Cuidados Alergológicos»), para crianças dos 8 aos 16 anos de idade; «Your Child's Allergy Care» (Os Cuidados Alergológicos da Criança), para pais de crianças dos 0 aos 7 anos de idade.

Contexto Evento comunitário, contextos de cuidados alergológicos primários/secundários/terciários.

Principais medidas de resultados Aplicação de ERD num estudo de validação; experiência relatada no âmbito dos cuidados alergológicos.

Participantes 687 crianças com doenças alérgicas e seus pais/cuidadores.

Resultados No total, foram respondidos 687 questionários; 503/687 (253 crianças; 250 pais) no caso do inquérito final. Em ambos os inquéritos, as variações demográficas não foram associadas a diferenças nos resultados. Embora 71% dos doentes tenham indicado uma ou mais doenças alérgicas (alergia alimentar/eczema/rinite alérgica/asma), para 62% foram necessárias várias consultas até se estabelecer um diagnóstico final. Em termos globais, a experiência dos doentes foi boa no que toca à comunicação com o doente/pai, à competência e à confiança nas capacidades, e 73% sentiam-se «muito bem» acompanhados e 23% «bastante bem» acompanhados. As áreas de melhoria incluíam a comunicação com os infantários/escolas, mais informações sobre efeitos secundários, doenças alérgicas e formas de evitar alérgenos/agentes irritantes. Os cuidados alergológicos primários/de urgência foram associados a classificações de problemas mais elevadas (pior experiência) do que nas clínicas especializadas.

Conclusões Estas novas ERD permitirão que as crianças e os pais relatem a experiência de doentes relativamente às alergias, e ajudam a identificar áreas prioritárias de melhoria e de prestação de cuidados. Os esforços para melhorar os cuidados alergológicos têm de ser orientados para os contextos dos cuidados primários e de urgência, sustentados por uma melhor comunicação entre os profissionais de saúde e a comunidade.

O que já se sabe sobre este tema

- As medidas da experiência relatada pelos doentes (ERD) são importantes na avaliação dos cuidados, mas estão disponíveis muito poucas ERD específicas das doenças, e ainda menos no caso das crianças.
- As crianças são capazes e estão dispostas a relatar a sua experiência de tratamento, e esta é muitas vezes diferente daquela relatada pelos pais.
- Os cuidados alergológicos em crianças são de acesso difícil e a sua prestação é heterogênea, apesar de se tratar da doença crónica infantil mais frequente no Reino Unido.

O que este estudo vem acrescentar

- Este estudo apresenta a primeira ERD específica da doença para crianças com doenças alérgicas, uma ferramenta essencial e um indicador-chave de qualidade para o planeamento futuro e para a prestação de serviços.
- Um terço das crianças com doença alérgica têm de consultar quatro a oito profissionais de saúde até receberem um diagnóstico e um tratamento completo, o que aponta para necessidades de formação significativas.
- As necessidades de informação encontram-se bem descritas, mas não são frequentemente supridas, constituindo assim uma área de melhoria imediata nos cuidados alergológicos prestados a crianças.

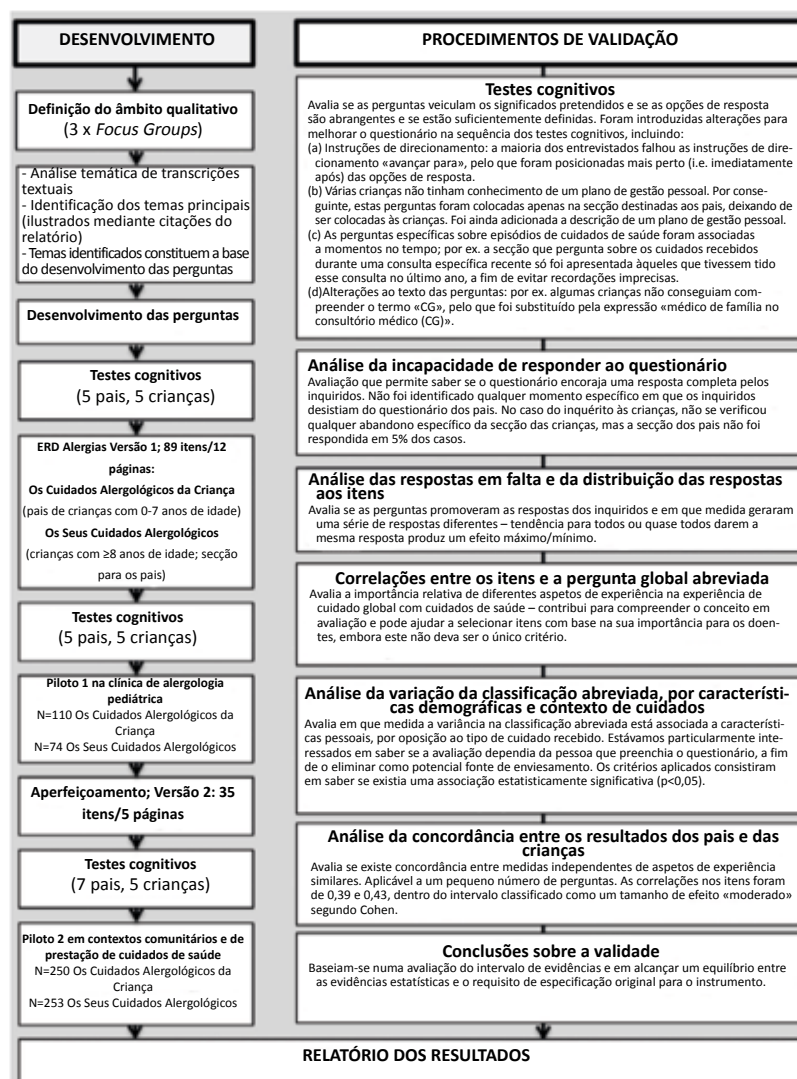
INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas afetam até um terço das crianças do Reino Unido numa qualquer altura da sua infância, sendo por conseguinte a doença crónica infantil mais frequente.¹ Muitas crianças sofrem de várias comorbilidades alérgicas, como eczema, asma, alergias alimentares e rinite alérgica. O acesso a cuidados alergológicos especializados é difícil, por não estarem disponíveis serviços suficientes, conforme descrevem sucessivos relatórios nacionais.²⁻⁵ Uma vez conseguido o acesso, existem evidências de uma variabilidade considerável

Para citar: Gore C, Griffin R, Rothenberg T, et al/Arch Dis Child 2016;101:935-943.

Figura 1 Fluxograma de desenvolvimento da medida da experiência relatada pelo doente (ERD).^{16 17 20}

As medidas dos resultados relatados pelos doentes (RRD, por ex. ferramentas de avaliação da qualidade de vida) têm formas fixas/definidas de validar instrumentos. Há que distinguir as ERD das RRD, na medida em que não existem medidas «de referência» prévias contra as quais se possa correlacionar um novo instrumento. Neste contexto, a validade é encarada como a adequabilidade a um fim. Uma grande parte da validação das ERD consiste em testes cognitivos, os quais foram realizados repetidamente para a ERD alvo do presente estudo. A validação dos inquéritos é um processo permanente de ponderação das evidências. Os processos de interpretação e resposta às perguntas foram avaliados com testes cognitivos, de modo a garantir que as pessoas compreendem as perguntas conforme pretendido e que conseguem responder com rigor. Uma vez reunidos os dados, foram exploradas estatísticas de validação adicionais para avaliar se os dados apresentavam a qualidade adequada e se forneciam informações úteis. Estas análises podem ser utilizadas para verificar o grau de funcionamento de um novo inquérito e fornecer informações que permitam decidir se se deverá ponderar a eliminação de alguma pergunta. O processo de validação explorou se as taxas de preenchimento eram adequadas a todas as perguntas e se existia alguma evidência de abandono à medida que os inquiridos iam avançando no questionário. As taxas de resposta às perguntas foram boas em ambos os questionários, não se registando evidências de fadiga. O sistema de classificação (classificações de problemas) demonstrou uma boa capacidade de mostrar discriminação. Por conseguinte, as ferramentas globais funcionaram bem e não foram necessárias alterações.



Quadro 1 Principais temas revelados nas entrevistas com grupos-alvo

	Apoio	Confirmação do diagnóstico	Informações sobre o tratamento	Consultar profissionais de saúde
Grupo 1, n=6 Crianças* (8-11 anos)	Preocupação com a falta de apoio dos outros e da escola	Problema: As crianças sabem que têm uma alergia – o acesso aos testes e a mensagem «basta evitar» são um problema.	Boas informações sobre a alergia, mas não acerca do tratamento alergológico	A comunicação tem de ser atrativa para a criança, com uma boa explicação; garantir que as crianças sabem o que está a acontecer. Ser escutado.
Grupo 2, n=7 Pais de crianças* (8-15 anos)	Mais apoio após o diagnóstico Acesso a grupos de apoio	Problema: tempo de encaminhamento para especialidade	Crianças nem sempre informadas diretamente sobre o tratamento, deixando a tarefa para os pais	*Profissionais de saúde não dispõem de informação suficiente sobre a alergia da criança (em especial CG e pessoal dos serviços de T&U).
Grupo 3, n=4 Jovens adultos* (15-21 anos)	Apoio na/da escola	Problema: tempo de encaminhamento para especialidade, tempo até realização dos testes e obter um diagnóstico	Falta de informações em geral, tempo até aos testes Necessidade de informação sobre a causa e mais sobre o tratamento	*Profissionais de saúde não dispõem de informação suficiente sobre a alergia da criança (em especial CG e pessoal dos serviços de T&U).
* Comorbilidades alérgicas: asma, rinite alérgica, eczema, alergias alimentares, mastocitose; muitas vezes uma ou mais doenças alérgicas. T&U, Traumatologia e Urgência; CG, clínico geral.				

na qualidade dos cuidados alergológicos, sendo provável que tal afetará negativamente a evolução clínica, as experiências dos doentes e a segurança.^{6 7}

Em resposta, o Ministério da Saúde solicitou ao *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH) que definisse trajetos de prestação de cuidados em crianças com doenças alérgicas, incluindo o desenvolvimento de medidas da experiência relatada pelo doente (ERD) específicas das alergias.⁸

Com as ERD, os doentes podem relatar a sua experiência de tratamento e não os seus resultados em saúde (medidas de resultados relatados pelos doentes [RRD], por ex. ferramentas de avaliação da qualidade de vida).⁹ Os médicos, os prestadores de serviços e as autoridades competentes podem e devem utilizar as ERD para recolher observações,

como uma ferramenta chave na avaliação dos cuidados atuais e para modelar a prestação de serviços futuros.^{10 11}

Embora existam ferramentas de *feedback* sobre doentes jovens que se aplicam genericamente aos serviços,¹²⁻¹⁵ poucas são específicas das doenças e o objetivo foi o de criar uma ferramenta desenvolvida pelas crianças e pelas famílias que permita às famílias medirem as experiências de acompanhamento dos doentes e dos pais relativamente às alergias.

MÉTODOS

As medidas de ERD foram desenvolvidas num trabalho de colaboração entre a Equipa do projeto de Trajetos de Cuidados Alergológicos do RCPCH (para ver a lista de entidades envolvidas, consultar a ref. 8) e o *Pickering Institute Europe*, utilizando

uma metodologia estabelecida de desenvolvimento de inquéritos (Figura 1).^{16 17} Neste relatório, a expressão «cuidados alergológicos» abrange quaisquer cuidados para doenças alérgicas prestados em contexto primário, secundário e/ou terciário, bem como de cuidados de urgência; a expressão «pai» é utilizada para referir o pai ou mãe/cuidador.

Passos sequenciais de desenvolvimento, validação e teste da ERD Grupos-alvo

Utilizadores de serviços de cuidados alergológicos (crianças [8-11 anos], jovens adultos [15-21 anos], pais de crianças alérgicas [0-11 anos]; ver suplemento *online* 1) foram convidados a partilhar os seus pontos de vista sobre os cuidados alergológicos que recebem; este processo foi apoiado por um mediador experiente e com um guião de tópicos para a entrevista. Foram identificados os temas principais, os quais formaram a base de desenvolvimento das perguntas. Foram desenvolvidos dois inquéritos para ERD: um para preenchimento pelos pais de crianças dos 0 aos 7 anos de idade e um segundo para preenchimento por crianças com ≥ 8 anos de idade, acrescido este último de uma secção, mais curta, a preencher pelos pais.

Testes cognitivos

Este processo iterativo testa a compreensão de cada versão do inquérito na população-alvo (i.e. doenças alérgicas jovens/seus pais) e garante que respondem com precisão. As entrevistas cognitivas aperfeiçoam a ferramenta de inquérito e são repetidas até que a formulação, a compreensão e o volume das perguntas se adequem à finalidade.

Estudo piloto (versão 1)

O inquérito piloto inicial foi realizado no terreno durante 8 semanas, num centro terciário de cuidados alergológicos. Os inquéritos foram entregues por pessoal qualificado (metodologia de questionário autoadministrado^{18 19}) e estavam à disposição para apoiar os participantes durante a realização.

Estudo de validação (versão final)

As ERD aperfeiçoadas «Os Seus Cuidados Alergológicos» (inquérito às crianças: 22 perguntas para as crianças; 13 perguntas para os pais; caixa de comentários em texto livre) e «Os Cuidados Alergológicos da Criança» (inquérito aos pais: 34 perguntas; caixa de comentários em texto livre) foram entregues num evento comunitário em clínicas de cuidados primários/secundários/terciários.

Análise (cada versão)

Os dados do inquérito foram analisados utilizando «classificações de problemas» do tipo Picker. Estas classificações mostram a percentagem de doentes em cada pergunta cuja resposta indica que um determinado aspeto dos cuidados que recebem poderia ter sido melhorado. Esta medida resumida pode ajudar a definir áreas de melhoria prioritárias. As classificações de problemas são calculadas combinando as categorias de resposta não ótimas, por exemplo, se uma pergunta tiver uma resposta «Sim», 60%; «Sim, por vezes», 25%; e «Não», 15% a classificação de problema será 25% + 15% = 40%. As classificações mais elevadas destacam potenciais problemas e as classificações mais baixas refletem um melhor desempenho.

Análise estatística

O tamanho da amostra (250 concluídos em cada inquérito) baseia-se na avaliação de correlações tetracóricas, as quais são adequadas a classificações de problemas.²⁰ O tamanho de amostra necessário para detetar uma correlação mínima de 0,3 é 250 ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,8$). Devido ao método de preenchimento autónomo do questionário, eram inevitáveis as respostas em falta e os cálculos das percentagens excluem os inquiridos que não tenham respondido. As frequências dos itens foram examinadas

Quadro 2 Informação demográfica, doenças alérgicas

	Número de inquiridos (%)
Idade da criança (anos) (sem resposta, n=14)	
0-2	72 (14,7)
3-5	92 (18,8)
6-8	93 (19,0)
9-11	90 (18,4)
12-15	123 (25,2)
≥ 16	19 (3,9)
Sexo da criança (sem resposta, n=13)	
Masculino	292 (59,6)
Feminino	198 (40,4)
Etnia (sem resposta, n=38)	
Branca	211 (45,4)
Mista	50 (10,8)
Asiática/Britânica asiática	76 (16,3)
Negra/Britânica negra	79 (17,0)
Outro grupo étnico	49 (10,5)
Pessoa principal que responde às perguntas	
Inquérito aos pais – cuidados alergológicos da criança	Total = 250
Preenchido por jovem	4/250 (1,6)
Preenchido por pai/cuidador	228/250 (92,7)
Preenchido por pai e criança	14/250 (5,7)
Inquérito à criança – os seus cuidados alergológicos	Total = 253
Preenchido por jovem	162/253 (66,4)
Preenchido por pai/cuidador	18/253 (7,4)
Preenchido por pai e criança	64/253 (26,2)
Doença(s) alérgica(s)	
Alergia alimentar	338 (68,1)
Eczema	277 (55,8)
Asma	235 (47,4)
Rinite alérgica	246 (49,6)
Outras	65 (13,1)
Duração da doença	
<1 ano	48 (10)
>1 ano	103 (21)
Desde que era lactente	337 (68)
Não sabe/Não se lembra	9 (2)
Quantas vezes consultou um PS até obter um diagnóstico definitivo?	
Não tem ainda um diagnóstico definitivo	50 (11)
Uma vez	100 (21)
Duas a três vezes	140 (29)
Quatro a seis vezes	72 (15)
≥ 7 vezes	87 (18)
Não sabe/Não se lembra	(6)
Desde a primeira consulta com um PS, quanto tempo esperou pelos testes?	
Não recebeu ainda um diagnóstico de confirmação	100 (21)
<1 mês	45 (10)
Um a três meses	103 (22)
Três a seis meses	79 (17)
>6 meses	99 (21)
Ainda à espera	16 (3)
Não sabe/Não se lembra	24 (7)
Qual o último PS que consultou?	
CG/médico de família/enfermeira da clínica	80 (16)
Pessoal do serviço de urgência (ambulância, T&U)	25 (5)
Pessoal de emergência	0
Pediatra geral	14 (3)
Pessoal especializado em alergias (especialista em clínica/hospital)	366 (74)
Nutricionista	2 (<1)
Outro	5 (1)

T&U, Traumatologia e Urgência; CG, clínico geral; PS, profissional de saúde.

quanto à proporção de respostas sem avaliação, a fim de detetar o abandono precoce do questionário e identificar potenciais efeitos máximos. As variâncias nos itens foram examinadas para garantir que as perguntas proporcionavam uma diferenciação suficiente na classificação.

A

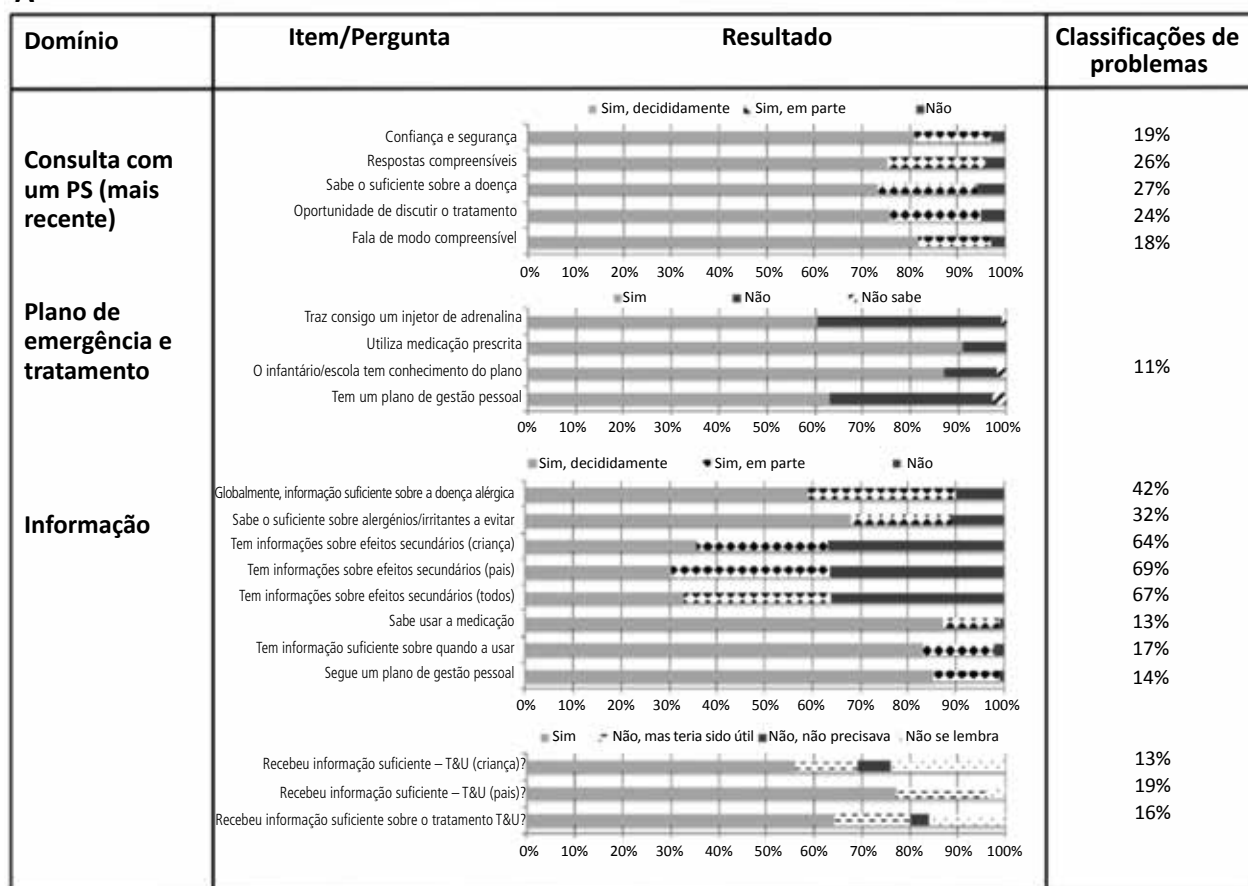


Figura 2 (A) Experiência do doente relatada em todos os contextos (domínios: consulta com um PS, mais recente; plano e tratamento de urgência; informação). Perguntas/respostas ao inquérito apresentadas para todos os inquiridos, em que os resultados indicados foram separados em respostas dos pais e das crianças. As classificações de problemas são uma medida resumida que representa a proporção dos inquiridos que, em resposta a uma determinada pergunta, identificaram que havia espaço para melhoria. As classificações mais baixas refletem problemas mais diminutos, ao passo que as classificações mais altas apontam para um mau desempenho. (B) Experiência do doente relatada em todos os contextos (domínios: comunicação; apoio; decisões; cuidados gerais). Perguntas/respostas ao inquérito apresentadas para todos os inquiridos, em que os resultados indicados foram separados em respostas dos pais e/ou das crianças. As classificações de problemas são uma medida resumida que representa a proporção dos inquiridos que, em resposta a uma determinada pergunta, identificaram que havia espaço para melhoria. As classificações mais baixas refletem problemas mais diminutos, ao passo que as classificações mais altas apontam para um mau desempenho. (C) Experiência dos doentes relatada em contextos de cuidados terciários comparativamente com outros. Perguntas/respostas do inquérito apresentadas para todos os inquiridos em cada contexto, mas foram analisados apenas os itens com ≥ 20 respostas. T&U, Traumatologia e Urgência; PS, profissional de saúde.

Calcularam-se correlações tetracóricas inter-itens para analisar a relação entre as perguntas e a estrutura global do questionário. Calcularam-se correlações entre cada pergunta de avaliação e a pergunta de «classificação global». Investigou-se a variação nas classificações recorrendo a modelos lineares gerais, usando o sexo, a etnia e quem preencheu o questionário (criança ou pai) como efeitos principais. Sempre que adequado, calculou-se o nível de associação (τ -b de Kendall) entre as respostas de pai e criança correspondentes.

O projeto está inserido num conceito de avaliação dos serviços, aprovado pela comissão institucional de análise relevante (*Imperial College Healthcare NHS Trust*) – não se tratou de uma investigação, ou seja, não explora hipóteses científicas, solicitando ao invés às pessoas que forneçam as suas observações sobre os cuidados que recebem. Não foi por conseguinte solicitada a aprovação ética. O trabalho do projeto seguiu o Código de Prática da *Market Research Society*, por exemplo, obteve-se o consentimento informado de todos os participantes nas entrevistas cognitivas e dos grupos-alvo antes do seu envolvimento.

RESULTADOS

Desenvolvimento, teste e aperfeiçoamento da ERD

Grupos-alvo: entrevistas qualitativas

Organizaram-se três grupos-alvo que incluíram crianças e jovens adultos com uma série de doenças alérgicas (asma/

eczema/rinite/alergias alimentares/anafilaxia) e seus pais (Figura 1). A maioria das crianças tinha uma ou mais doenças alérgicas. Surgiram quatro temas principais (Quadro 1; ver suplemento *online* 1).

Grupos-alvo: entrevistas qualitativas

Desenvolvimento e aperfeiçoamento das perguntas e estudo-piloto do inquérito V.1 (V1)

Foram desenvolvidos dois inquéritos:

- V1 Inquérito às crianças «Os Seus Cuidados Alergológicos» com uma curta secção para os pais (89 perguntas)
- V1 Inquérito aos pais «Os Cuidados Alergológicos da Criança» (89 perguntas) Submetidos a testes cognitivos com cinco pais e cinco crianças (2-14 anos de idade), alterados em conformidade e, então, preenchidos por 74 crianças (e pais) e 110 pais que frequentavam uma clínica de cuidados alergológicos terciários. Testes de validade intermédios realizados sobre esta amostra, apesar dos números reduzidos, revelaram o seguinte sobre os inquéritos às crianças (n=74) e aos pais (n=110) V1:
 - Uma grande quantidade de perguntas por responder e
 - As correlações revelaram uma ampla gama de relações entre itens: algumas com uma correlação elevada, outras com uma correlação negativa.

B

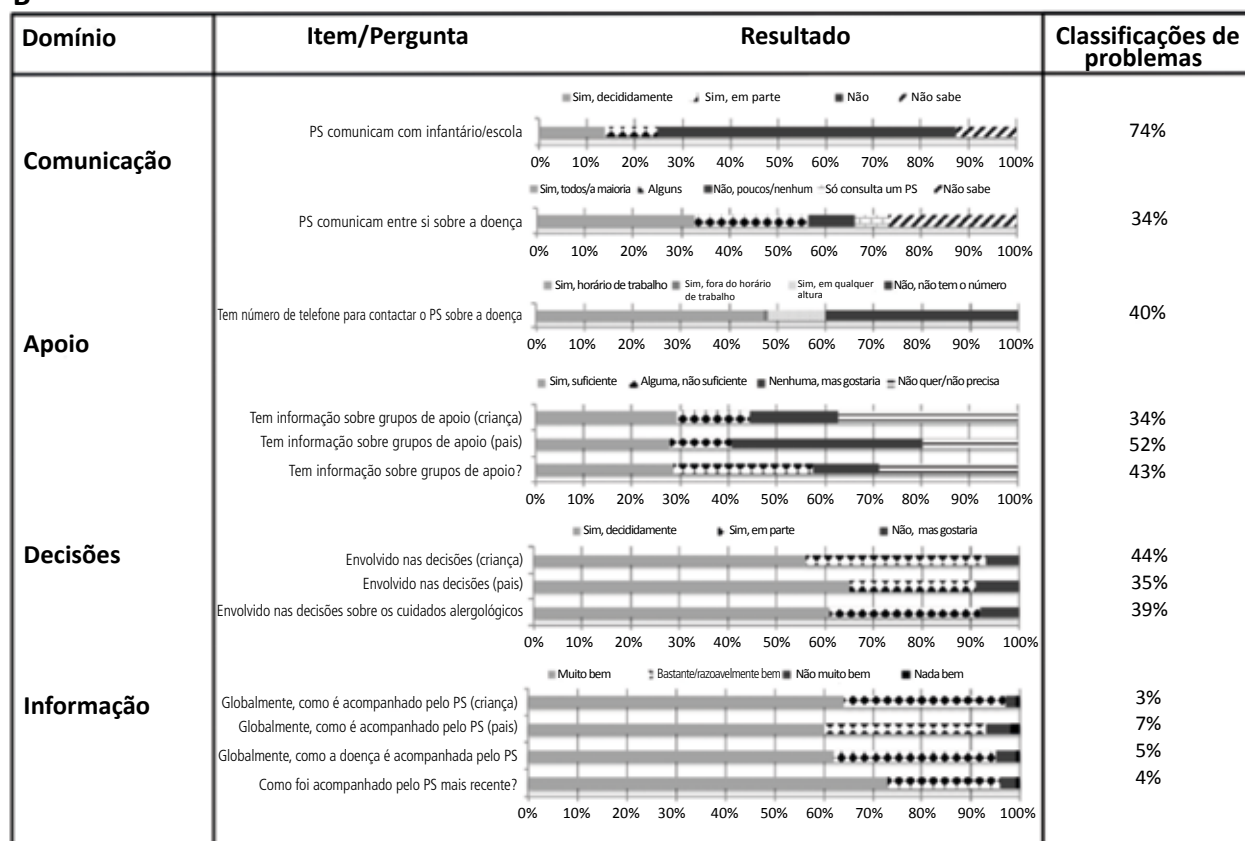


Figura 2B Continuação

Os principais achados deste primeiro inquérito piloto VI incluem: As crianças dirigiram-se maioritariamente aos seus clínicos gerais (CG, 51,5%) ou aos serviços de urgência (24,3%) para receberem cuidados alergológicos pela primeira vez. Embora 38,5% dos pais tenham sentido que o CG não sabia o suficiente sobre a doença alérgica da sua criança, 71,3% dos pais e 85,7% das crianças classificaram os cuidados alergológicos gerais que a criança recebe (qualquer contexto de cuidados) como bons/excelentes e 6% dos pais e 1,4% das crianças consideraram-nos maus/razoáveis. A comunicação entre profissionais de saúde (PS) foi classificada como não muito boa/nada boa por 20,2%; esta percentagem aumentou para 28,4% no caso da comunicação entre os PS e o infantário/escola. Além do mais, 61,5% (64/110) dos pais relataram que a criança tinha um plano de ação inadequado, mas apenas 3 o receberam nos cuidados primários.

Os inquéritos foram definidos com base nos resultados de uma análise intermédia e com o contributo de outras partes envolvidas (as perguntas foram apuradas, clarificadas, eliminaram-se duplicações; número de perguntas reduzido de 89 para 55 e, por fim, 35). Realizaram-se testes cognitivos adicionais (sete pais, cinco crianças) para a versão final, o que resultou no seguinte:

- ▶ Inquérito às crianças: 22 perguntas para as crianças, 13 perguntas para os pais; caixa de comentários em texto livre
- ▶ Inquérito aos pais: 34 perguntas, caixa de comentários em texto livre. Os inquéritos finais estão incluídos no suplemento *online 3*.

Validação e testes finais da ERD em diversos contextos comunitários e de prestação de cuidados de saúde

Inquérito final: características demográficas, doenças alérgicas e resultados da validação

Os inquéritos finais incluem quatro domínios de acordo com os temas dos grupos-alvo (Quadro 1) com os títulos: «Diagnóstico», «Consultar PS», «Gerir a doença da criança» e «Estilo de vida». Abrangem ainda informações sobre «A alergia

da criança» e «Um pouquinho sobre si» (informações demográficas). Foi concluído um total de 503 inquéritos (inquérito aos pais, n=250; inquérito às crianças, n=253; secção dos pais incompleta em 13/253 [5%]). O Quadro 2 mostra informações demográficas e sobre os antecedentes clínicos das pessoas inquiridas.

A maioria dos doentes tinha doença crónica duradoura e um terço dos inquiridos tinha de consultar PS quatro ou mais vezes até obter um diagnóstico.

As variações demográficas não foram associadas a diferenças nos resultados, em nenhum dos inquéritos, a taxa de não respondedores foi baixa (<5%), não houve sinais de abandono precoce e as perguntas revelaram globalmente uma boa discriminação. As perguntas relacionadas com «como foi acompanhado pelo PS mais recente» e as classificações de cuidados globais apresentavam classificações de problemas reduzidas, apontando para um efeito máximo neste formato, ou seja, não foram eficazes a discriminar as experiências «boas» e «más», já que foram maioritariamente respondidas na positiva. Registou-se uma concordância moderada (τ de Kendall=0,39-0,43) entre itens específicos do inquérito às crianças e na secção dos pais do inquérito às crianças (ver suplemento *online 2*).

O que nos dizem os nossos doentes e os seus pais/cuidadores?

Os resultados dos inquéritos aos pais e às crianças foram moderadamente similares para a maioria dos itens. A Figura 2A, B resume os resultados e as classificações de problemas. Os itens em que as respostas dos pais e das crianças diferiram substancialmente encontram-se apresentados separadamente na Figura 2A, B.

Em termos globais, os doentes/pais sentiam que eles e as suas doenças eram bem acompanhadas pelos PS. Áreas de melhoria (classificações de problemas elevadas):

- ▶ Comunicação (i) entre PS e (ii) entre PS e infantário/escola;
- ▶ Fornecimento de informações, especialmente sobre as próprias doenças, como evitar alérgenos/agentes irritantes e efeitos secundários da medicação; e

C

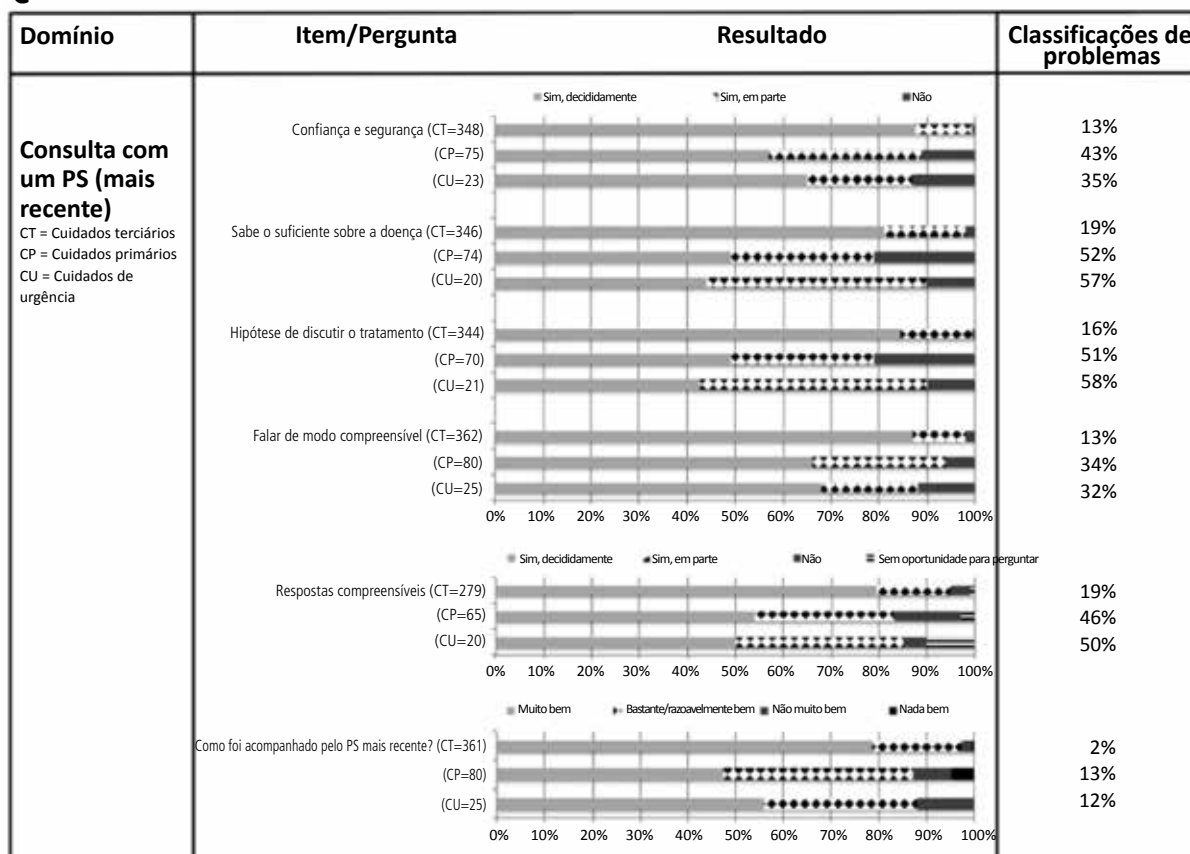


Figura 2C Continuação

► Acesso a apoio, por ex. telefone de contacto do PS e/ou informação sobre grupos de apoio.

Os pais manifestaram mais interesse do que as crianças em grupos de apoio e informações sobre tratamentos de emergência no contexto dos cuidados agudos (Figura 2A, B).

Os participantes que frequentavam clínicas de alergologia terciárias relataram uma melhor experiência do que aqueles que frequentavam outros ambientes de prestação de cuidados alergológicos (Figura 2C). Comparativamente, as classificações de problemas foram muito mais elevadas no contexto dos cuidados primários e de urgência.

Os comentários em texto livre dos participantes em perguntas abertas foram convertidos em nuvens de palavras para uma visualização mais fácil dos termos utilizados e fornecer uma perspetiva adicional sobre as experiências atuais com os cuidados de alergologia (Figura 3A, B).

DISCUSSÃO

As experiências dos doentes, a par dos resultados, estão no centro da prestação de cuidados de saúde e coloca-se uma ênfase cada vez maior, a nível nacional, na utilização das ERD pelos utilizadores dos serviços, os prestadores dos serviços e as autoridades competentes como indicadores-chave de qualidade.¹¹⁻²¹ Contudo, apesar de existirem muitas ferramentas RRD para crianças,^{22,23} existem poucas ERD validadas e estas avaliam geralmente as experiências das crianças com uma consulta hospitalar específica (ex. inquéritos pediátricos agudos do Instituto Picker).

Apresentamos a primeira medida ERD específica da doença para crianças com doenças alérgicas e relatamos experiências das crianças e dos seus pais/cuidadores quando procuram e recebem cuidados alergológicos em diversos contextos comunitários e do sistema nacional de saúde.

Limitações

1. O estudo de validação foi levado a cabo em vários contextos em que as crianças recebem cuidados alergológicos. Devido a limitações de pessoal, a maioria das ERD foi concluída num centro de cuidados terciários (74%). É provável que a elevada satisfação com os cuidados e com PS específicos esteja relacionada com esta realidade, uma vez que as famílias beneficiaram de uma equipa multidisciplinar especializada, com uma disponibilidade de tempo generosa. A comparação entre os cuidados terciários e primários/comunitários confirma-o, revelando classificações de problemas elevadas em todos os domínios da prestação de cuidados de saúde não terciários.
2. O número de inquéritos entregues não foi registado (vários profissionais; vários contextos), o que é uma desvantagem reconhecida da metodologia de questionário autoadministrado. Os inquéritos foram entregues e os participantes foram encorajados a preenchê-los «aqui e agora». A taxa de devolução estimada foi de >70%, com base nas cópias executadas e no desperdício. A metodologia de questionário autoadministrado ou a administração em presença do doente está associada a classificações de satisfação mais elevadas comparativamente com os questionários enviados por correio,^{18-19,24} possibilitando um enviesamento nas respostas. As respostas em texto livre, reunidas em nuvens de palavras, revelam mais claramente as situações em que os doentes sentiram dificuldades.
3. Londres tem uma população etnicamente diversificada e os inquéritos foram disponibilizados apenas em inglês. As informações demográficas sobre >90% dos inquiridos das ERD refletem a diversidade da população de doentes local (Censo de 2011; perfil étnico dos residentes de Londres-Westminster: britânicos brancos/outros, 60%; negros, 5,5%; asiáticos, 11,9%; mistos, 5,2%; outros, 13,7%²⁵). Embora mais de dois terços das crianças do Noroeste de Londres tenham o Inglês como segunda língua, frequentam escolas de língua inglesa e o preenchimento do questionário não diferiu significativamente entre grupos étnicos. É no entanto provável que

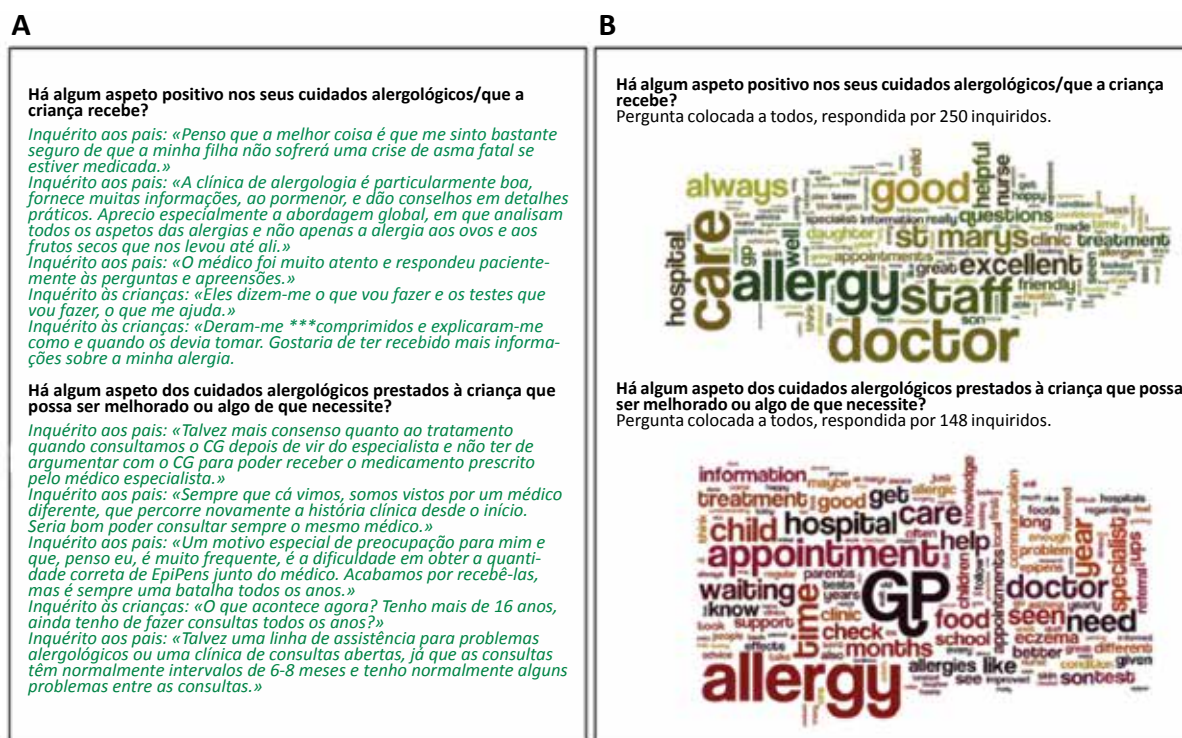


Figura 3 (A) Comentários em texto livre sobre os cuidados alergológicos – exemplos. (B) Nuvens de palavras* utilizando as respostas em texto livre de ambos os inquéritos. *As nuvens de palavras fazem uma contagem da frequência de palavras, de modo a gerar uma imagem. Quanto mais vezes uma palavra for mencionada, maior o tamanho com que surge na imagem. Todas as palavras são ajustadas proporcionalmente e posicionadas aleatoriamente na nuvem.

as famílias com competências deficientes em língua inglesa tenham tido experiências menos positivas no acesso aos cuidados alergológicos, pelo que não estarão suficientemente representadas neste estudo.²⁶ É assim importante que as ERD (idealmente nos idiomas relevantes) sejam utilizadas em contextos comunitários, especialmente em nos centros das cidades com índices de privação elevados, a fim de esclarecer quais as experiências das crianças nesses locais.

Fundamentação das ERD: alcançam o seu objetivo?

Esta ERD foi desenvolvida por crianças para as crianças e por famílias para as famílias. Apresenta um bom desempenho numa série de contextos comunitários e de cuidados de saúde. No total, 162 crianças preencheram os questionários sozinhas, com uma reduzida taxa de abandono e de dados em falta, o que sugere que os inquiridos apresentam uma conceção adequada e que as crianças conseguem e estão dispostas a utilizá-los. Embora as respostas dos pais e das crianças tenham sido, na maioria dos casos, congruentes, destacaram-se algumas diferenças que há a considerar.²⁷

Quais as mensagens do primeiro estudo sobre ERD de alergias para crianças?

As mensagens globais são idênticas para as crianças e os pais/cuidadores. Na faixa superior de 25% das classificações de problemas (que refletem as experiências mais negativas), as principais áreas de melhoria são as seguintes:

1. Acesso aos cuidados, uma vez que muitas crianças têm de consultar inúmeros PS até obterem um diagnóstico
2. Comunicação envolvendo PS: entre PS nos vários contextos de prestação de cuidados de saúde; entre os PS e o infantiário/escola
3. Informações sobre efeitos secundários, desencadeantes/alérgenos e a doença em termos globais
4. Apoio através de grupos de apoio a doentes e diretamente dos PS, através de um telefone de contacto

Os problemas no acesso aos cuidados alergológicos estão bem reconhecidos^{2,3}, destacando-se a falta de serviços alergológicos face à enorme procura.¹ Embora 90% das crianças com asma e alergias devam receber tratamento nos cuidados primários, tal não acontece em parte devido à insuficiente formação sobre alergias ao nível das licenciaturas e das pós-graduações.²⁸ Um inquérito junto de formadores de CG identificou que poucos se sentiam competentes no diagnóstico e tratamento de alergias,⁶ o que explica o longo percurso das famílias até obterem um diagnóstico para a criança. Acresce ainda à situação a pressão sobre os prestadores de cuidados primários no sentido de serem os mediadores que encaminham para os especialistas (secundários ou terciários)²⁹ e a falta de serviços especializados, disponibilizando poucas opções de encaminhamento dos doentes. Os nossos dados confirmam a lacuna de conhecimentos, com classificações de problemas mais elevadas nos contextos de cuidados primários/urgência do que nas clínicas especializadas. Iniciativas como os trajetos de cuidados do RCPCH^{8,30-34} e o projeto de cuidados integrados «Itchy-Sneezy-Wheezy» (<http://www.itchysneezywheezy.co.uk>) com clínicas alergológicas comunitárias e iniciativas educacionais no sentido de melhorar as competências em todos os contextos de cuidados constituem um passo na direção certa, conforme confirma um relatório recente sobre as clínicas comunitárias de pediatria geral.³⁵

O nosso estudo confirma problemas em torno da comunicação e do fornecimento/partilha de informações.

Contudo, algumas das necessidades de informação que se revelaram não supridas poderão estar relacionadas com uma insuficiente memória dos doentes após as consultas.³⁶ As informações fornecidas sobre as causas, os tratamentos e as estratégias de prevenção para diferentes doenças alérgicas são frequentemente complexas e os PS têm de garantir que oferecem oportunidades de melhorar a absorção da informação através de recursos *online*, aplicações telefónicas, etc., a par de cartas da clínica, incluindo planos de tratamento, escritos numa linguagem adaptada e adequada.

A comunicação com infantários/escolas requer a autorização dos doentes/pais.³⁷ Poderá ajudar incluir planos de gestão per-

sonalizados *standard* (por ex. Planos de Ação Alergológica para Crianças³⁸) na correspondência enviada aos doentes/pais, explicando por que razão é sua responsabilidade partilhá-los com os infâncias/escolas. As intervenções na escola podem melhorar os resultados em saúde, como na asma,³⁹ e a integração futura dos cuidados entre as autoridades de educação, as escolas e os prestadores de cuidados de saúde com funções-chave para os enfermeiros escolares assume uma importância crítica.

Os nossos achados sobre as necessidades de informação não são inesperados. Estudos qualitativos anteriores que envolveram doentes/pais com alergias identificaram temas comuns, como a utilização de medicação, efeitos/efeitos secundários, fatores ativadores, prevenção e causas.⁴⁰⁻⁴¹ A formação futura dos PS que prestam serviços a doentes com alergias deverá incluir estes temas e deverá ocorrer uma melhor sinalização de outras necessidades de informação.

CONCLUSÃO

Esta nova ERD para crianças com doença alérgica permite que as crianças e os seus pais/cuidadores informem sobre as experiências vividas nos cuidados alergológicos. Este retorno permitirá desenvolver uma educação especificamente orientada e a melhoria dos serviços atuais. Os utilizadores dos serviços, bem como os seus prestadores, têm de ser encorajados a utilizar as ERD para obter informações relevantes para a sua prática e a modelar os serviços alergológicos futuros aquando da negociação com as autoridades competentes.

Agradecimentos Os autores agradecem a participação de todas as crianças e dos seus pais, bem como das equipas multidisciplinares da Academic Paediatric Allergy Imperial College, London, e do Department of Paediatric Allergy, St. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London.

Contribuições CG contribuiu com a recolha/interpretação dos dados e escreveu o manuscrito. RG e COK contribuíram para a recolha de dados e contribuíram para o manuscrito. TR contribuiu para o desenvolvimento das PREMs, recolha de dados/interpretação para o manuscrito. SS analisou os dados e deu apoio estatístico. AT e BH lideraram a fase de desenvolvimento utilizando a Metodologia Picker, facilitando focus groups e entrevistas cognitivas para além de ter contribuído para o manuscrito. JOW concebeu e liderou o projeto de vias de atendimento às alergias do RCPCH e no desenvolvimento do PREMs e do manuscrito.

Financiamento O trabalho foi financiado pelo Royal College of Paediatrics and Child Health como parte do Projecto Allergy Care Pathways bem como pelo financiamento adicional pelo NIHR CLAHRC North West London. As opiniões expressas nesta publicação são dos autores e não necessariamente as do NHS, do NIHR e do Department of Health.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética Imperial College Healthcare NHS Trust.

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

REFERÊNCIAS

- Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
- Lee TH. Allergy: the unmet need. *Clin Med* 2003;3:303-5.
- Finlay I, Egner W. Allergy--will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med* 2010;103:430-1.
- House of Commons HC. The provision of allergy services. House of Commons, 2004. <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200304/cmselect/cmhealth/696/696.pdf>
- House of Lords SaTC. Allergy. House of Lords, 2007.
- Hazeldine M, Worth A, Levy ML, et al. Follow-up survey of general practitioners' perceptions of UK allergy services. *Prim Care Respir J* 2010;19:84-6, 7p following 6.

- Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open* 2013;3:pii: e001570.
- Warner JO, Lloyd K, Child H, Science, Research Department RCoP. Shared learning for chronic conditions: a methodology for developing the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) care pathways for children with allergies. *Arch Dis Child* 2011;96(Suppl 2):i1-5.
- Tadic VKR, Hogan A, Rahi J. Patient reported outcome and experience measures (PROMs and PREMs): service users' perspectives. Great Ormond Street Hospital for Children, 2012. <http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-outcomes>
- Department of Health UK. High quality care for all. Department of Health, 2008. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/228836/7432.pdf
- Lewis ILC, Shribman S. Report of the children and young people's health outcomes forum 2014-15. UK; Department of Health, 2014-15. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/410482/CYPHOF_Report_2014-15.pdf
- Picker Institute E. Ensuring positive experiences of health and social care for children and young people. <http://www.pickereurope.org/wp-content/uploads/2014/10/Picker-CYP-Brochure.pdf> 2014
- Royal College of Paediatrics and Child Health U. PREM tool—urgent and emergency care. <http://www.rcpch.ac.uk/final-urgent-and-emergency-care-prem-tools2014>
- Hopwood B, Tallett A. Little voice: giving young patients a say. *Nurs Times* 2011;107:18-20.
- Tallett A. Children's feedback can help improve healthcare provision. *Nurs Child Young People* 2013;25:6-7.
- Picker Institute E. Research and policy. Picker Institute Europe, 2015. <http://www.pickereurope.org/tools-resources/>
- King JGE, Graham C, Walsh J. Developing measures of people's self-reported experiences of integrated care. Picker Institute Europe, 2013.
- Gribble RK, Haupt C. Quantitative and qualitative differences between handout and mailed patient satisfaction surveys. *Med Care* 2005;43:276-81.
- Sizmur S, Graham C, Walsh J. Influence of patients' age and sex and the mode of administration on results from the NHS Friends and Family Test of patient experience. *J Health Serv Res Policy* 2015;20:5-10.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. Routledge, 1988.
- Gallagher M, Worth A, Sheikh A. Clinical allergy has much to gain from engagement with qualitative research. *Allergy* 2009;64:1117-19.
- Janssens A, Thompson Coon J, Rogers M, et al. A systematic review of generic multidimensional patient-reported outcome measures for children, part I: descriptive characteristics. *Value Health* 2015;18:315-33.
- Janssens A, Rogers M, Thompson Coon J, et al. A systematic review of generic multidimensional patient-reported outcome measures for children, part II: evaluation of psychometric performance of English-language versions in a general population. *Value Health* 2015;18:334-45.
- Anastario MP, Rodriguez HP, Gallagher PM, et al. A randomized trial comparing mail versus in-office distribution of the CAHPS Clinician and Group Survey. *Health Serv Res* 2010;45(Pt 1):1345-59.
- Westminster Co. Westminster Population. <https://www.westminster.gov.uk/westminster-population2013> [Based on 2011 Census Data]. <https://www.westminster.gov.uk/westminster-population2013>
- Harris MJ, Patel B, Bowen S. Primary care access and its relationship with emergency department utilisation: an observational, cross-sectional, ecological study. *Br J Gen Pract* 2011;61:e787-93.
- Hargreaves DS, Viner RM. Children's and young people's experience of The National Health Service in England: a review of national surveys 2001-2011. *Arch Dis Child* 2012;97:661-6.
- Papadopoulos NG, Savatianos S. The vital need for allergy training: removing the doubts. *Prim Care Respir J* 2013;22:5-6.
- Foot CNC, Imison C. The quality of GP diagnosis and referral. London: The King's Fund, 2010.
- Clark A, Lloyd K, Sheikh A, et al. The RCPCH care pathway for children at risk of anaphylaxis: an evidence and consensus based national approach to caring for children with life-threatening allergies. *Arch Dis Child* 2011;96(Suppl 2):i6-9.
- Cox H, Lloyd K, Williams H, et al. Emollients, education and quality of life: the RCPCH care pathway for children with eczema. *Arch Dis Child* 2011;96(Suppl 2):i19-24.
- Fox AT, Lloyd K, Arkwright PD, et al. The RCPCH care pathway for food allergy in children: an evidence and consensus based national approach. *Arch Dis Child* 2011;96(Suppl 2):i25-9.
- Vance G, Lloyd K, Scadding G, et al. The 'unified airway': the RCPCH care pathway for children with asthma and/or rhinitis. *Arch Dis Child* 2011;96(Suppl 2):i10-14.
- Allergy Care Pathways for Children United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Health, UK; 2016 [cited 2016 11/04/2016]. Website link, all pathways documents accessible from here]. <http://www.rcpch.ac.uk/improving-child-health/clinical-guidelines-and-standards/published-rcpch-allergy-care-pathways/infor>
- Montgomery-Taylor S, Watson M, Klaber R. Child health general practice hubs: a service evaluation. *Arch Dis Child* 2016;101:333-7.
- Flocke SA, Stange KC. Direct observation and patient recall of health behavior advice. *Prev Med* 2004;38:343-9.
- 0-18 years guidance: Principles of confidentiality United Kingdom: General Medical Council; 2016 [cited 2016 11/04/2016]. http://www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance/children_guidance_42_43_principles_of_confidentiality.asp
- (BSACI) BSACI. Allergy Action plans for Children BSACI Website: BSACI; 2014. <http://www.bsaci.org/about/download-paediatric-allergy-action-plans?EID=38268508&CID=6293553>
- McCann DC, McWhirter J, Coleman H, et al. A controlled trial of a school-based intervention to improve asthma management. *Eur Respir J* 2006;27:921-8.
- Gore C, Johnson RJ, Caress AL, et al. The information needs and preferred roles in treatment decision-making of parents caring for infants with atopic dermatitis: a qualitative study. *Allergy* 2005;60:938-43.
- Hu W, Grbich C, Kemp A. Parental food allergy information needs: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2007;92:771-5.

CIPP XVI
16TH INTERNATIONAL
CONGRESS ON
PEDIATRIC PULMONOLOGY



cipp@cipp-meeting.org
www.cipp-meeting.org



LISBON | PORTUGAL | JUNE 22-25, 2017

Alterações da mecânica respiratória e da resposta ventilatória durante o exercício em crianças nascidas com prematuridade extrema

J E MacLean,^{1,2} K DeHaan,¹ D Fuhr,³ S Hariharan,^{1,2} B Kamstra,^{1,2} L Henderson,⁴ I Adatia,^{1,2} C Majaesic,¹ A T Lovering,⁵ R B Thompson,⁶ D Nicholas,⁷ B Thebaud,⁸ M K Stickland²

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207736>).

Correspondência para

Dr Joanna E MacLean, Division of Respiratory Medicine, Department of Pediatrics, University of Alberta, 4-590 Edmonton Clinic Health Academy, 11405 87th Avenue, Edmonton, Alberta, Canada, T6G 1C9; joanna.maclea@ualberta.ca

Recebido a 23 de agosto de 2016
Revisto a 25 de abril de 2016
Aceite a 3 de maio de 2016
Publicado primeiro online a 3 de junho de 2016

RESUMO

Contexto Nascer com prematuridade extrema implica um risco de compromissos de longa duração, incluindo da função pulmonar e da capacidade no exercício. Estão disponíveis dados limitados sobre os fatores que contribuem para a limitação da capacidade de exercício após um parto pré-termo extremo. Este estudo analisou a mecânica respiratória e a resposta ventilatória durante o exercício numa grande coorte de crianças pré-termo extremo (PE).

Métodos Este estudo de coorte incluiu crianças dos 8-12 anos de idade que nasceram PE (≤ 28 semanas de gestação) entre 1997 e 2004 e tratadas numa unidade de cuidados intensivos neonatais regional de grande dimensão do Canadá ocidental. As crianças PE foram divididas em «sem/com displasia broncopulmonar (DBP) ligeira» (i.e. oxigénio suplementar ou suspensão do oxigénio suplementar e da ventilação às 36 semanas de idade gestacional; $n=53$) e «DBP moderada/grave» (i.e. continuação do oxigénio suplementar ou ventilação às 36 semanas de idade gestacional; $n=50$). As crianças no grupo controlo emparelhadas por idade ($n=65$) tinham nascido de termo. Em todas as crianças foi tentada a prova de função pulmonar e de exercício cardiopulmonar.

Resultados Comparativamente com as crianças de controlo, as crianças PE apresentavam débitos das vias aéreas inferiores e uma menor capacidade de difusão, mas tinham preservada a capacidade pulmonar total. As crianças com DBP moderada/grave apresentavam evidências de encarceramento aéreo comparativamente com outros grupos. A diferença média na capacidade de exercício (medida por consumo de oxigénio [VO₂]/% previsto) em crianças com DBP moderada/grave foi de $-18\pm 5\%$ e de $-14\pm 5,0\%$ inferior ao das crianças sem DBP/com DBP ligeira e das crianças de controlo, respetivamente. As crianças com BDP moderada/grave demonstraram uma resposta ventilatória potenciada e uma maior prevalência de limitação ao fluxo expiratório durante o exercício, comparativamente com outros grupos. A função pulmonar em repouso não apresentou uma correlação com a capacidade de exercício.

Conclusões A limitação do fluxo expiratório e uma resposta ventilatória exagerada contribuem para a limitação respiratória no exercício em crianças nascidas PE com DBP moderada/grave.

INTRODUÇÃO

As crianças pré-termo apresentam um risco significativo de compromisso da função respiratória e cardiovascular a longo prazo. Os lactentes em

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual a relação entre função pulmonar e limitação do exercício em crianças de parto pré-termo extremo?

Que conclusão foi alcançada?

► A limitação do fluxo expiratório e uma resposta ventilatória exagerada contribuem para a limitação respiratória no exercício em subgrupos de crianças nascidas PE.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Apesar das insuficiências ao nível da função pulmonar em crianças PE sem DBP/com DBP ligeira moderada e com DBP moderada/grave, apenas as crianças com DBP moderada/grave demonstram uma limitação da capacidade de exercício, uma alteração da mecânica respiratória e uma resposta respiratória exagerada durante o exercício comparativamente com as crianças de controlo.

risco iminente de compromisso respiratório precoce, incluindo displasia broncopulmonar (DBP) são os nascidos de parto pré-termo extremo (PE; ≤ 28 semanas de idade gestacional, IG) durante o final da fase canalicular de desenvolvimento pulmonar, quando as vias aéreas e a vascularização pulmonar se unem.¹ O impacto de um parto PE no desenvolvimento pulmonar consiste na formação de uma menor quantidade e alvéolos maiores, perda de pequenas artérias pulmonares, menor densidade capilar e alteração da mecânica ventilatória.¹ Estudos de seguimento de crianças pré-termo na era do surfactante, estudadas na idade escolar ou na adolescência, documentam uma redução dos fluxos aéreos, um défice de difusão pulmonar e um maior encarceramento aéreo comparativamente com as crianças de controlo.²⁻⁶ Embora alguns estudos documentem níveis superiores de compromisso da função pulmonar em crianças com antecedentes de DBP,^{2,4,5} quando comparadas com crianças unicamente pré-termo, documentou-se ausência de diferenças ou apenas diferenças limitadas entre as crianças pré-termo com e sem antecedentes de DBP.^{3,6} A capacidade de exercício, medida através do consumo máximo de oxigénio (VO_{2max}), poderá apresentar-se comprometida em crianças pré-termo.⁷⁻⁹ Estão disponíveis dados limitados

Para citar: MacLean JE, DeHaan K, Fuhr D, et al Thorax 2016;71:1012-1019.

sobre o modo como o compromisso da função pulmonar em crianças pré-termo altera a capacidade de exercício e a mecânica respiratória durante o exercício.⁷

As limitações ao exercício em crianças pré-termo, com e sem antecedentes de DBP, são atribuídas a uma limitação ventilatória, apesar de serem poucos os estudos que relatam dados ventilatórios durante o exercício. Estes estudos relatam um maior consumo de oxigénio para o mesmo débito em crianças com DBP,¹⁰ um défice¹¹ e uma intensificação¹² da transferência de gasosa em resposta ao exercício em crianças com DBP e jovens adultos nascidos pré-termo, respetivamente, e uma alteração da mecânica respiratória durante o exercício em crianças nascidas pré-termo⁷ e crianças com DBP¹⁰, comparativamente com crianças de controlo, com pouca informação sobre os mecanismos subjacentes a estas alterações. Poderá desenvolver-se limitação do fluxo expiratório (LFE) durante o exercício em crianças com antecedentes de parto pré-termo;⁷ contudo, a LFE e os volumes pulmonares operacionais durante o exercício não foram anteriormente analisados.

A finalidade deste estudo foi a de investigar a mecânica respiratória e a resposta ventilatória durante o exercício numa grande coorte de crianças nascidas PE na era da utilização por rotina de corticosteróides antenatais e de surfactante. Formulámos a hipótese de que as crianças PE revelarão compromisso no $VO_{2\text{máx}}$ proporcionais à redução da função pulmonar e menores fluxos nas vias aéreas durante o exercício, comparativamente com crianças de controlo. Compreender os fatores determinantes de uma menor capacidade de exercício constitui um passo importante no sentido de reduzir o risco de complicações cardiorrespiratórias a longo prazo derivadas de um parto PE.

MÉTODOS

Indivíduos

Este estudo de coorte num só centro incluiu crianças nascidas PE (≤ 28 semanas IG), vivas aos 18 meses de idade; as crianças com diagnóstico de paralisia cerebral com compromisso motor grave ou cegueira legal na avaliação aos 18 meses foram excluídas devido a potenciais limitações físicas na realização das provas de exercício. Esta definição de PE é a norma mínima atual para o seguimento no Canadá e, embora sendo diferente da definição da OMS (< 28 semanas IG; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>), é consistente com a recomendação de IG do *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD).¹³ As crianças PE foram acompanhadas num grande centro regional de cuidados terciários no Canadá ocidental, entre 1997 e 2004. As crianças PE foram categorizadas como sem DBP/com DBP moderada/grave (mod/grv), utilizando as definições do *workshop NICHD/National Heart, Lung, Blood Institute* (NHLBI)/Office of Rare Diseases (ORD).¹⁴ Estas correspondiam à definição de DBP utilizada na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) aquando destes internamentos, de uma utilização de oxigénio suplementar às 36 semanas de IG, pelo que os lactentes que deixavam de receber oxigénio suplementar às 36 semanas seriam classificados como sem DBP/com DBP ligeira, ao passo que aqueles que necessitavam de oxigénio suplementar ou ventilação tinham DBP mod/grv. As informações disponíveis eram insuficientes para uma subclassificação retrospectiva adicional. Os controlos foram crianças de termo (≥ 37 semanas IG) que não apresentavam antecedentes significativos de doença cardiorrespiratória com base nos relatos dos pais. Os controlos podiam ter antecedentes de asma ligeira, caso estivesse bem controlada¹⁵ aquando do estudo. Os controlos foram recrutados entre os amigos das crianças PE e através de cartazes e de divulgação boca-a-boca na comunidade universitária/hospitalar. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética de Investigação em Saúde. O suplemento online inclui informação mais detalhada sobre o protocolo.

Protocolo do estudo

As famílias que aceitaram participar receberam por correio um conjunto de questionários e foi-lhes marcado um dia de atividades. No dia das atividades, obteve-se o consentimento informado e a concordância dos pais/cuidador e da criança, respetivamente. O dia de atividades incluía provas de função pulmonar e testes de exercício cardiorrespiratório (TECP). Um subconjunto de crianças realizou um ecocardiograma em repouso. Procedeu-se à análise dos processos clínicos das crianças nascidas PE, a fim de obter os dados da UCIN. A IG e o peso à nascença dos controlos foram obtidos mediante informação pelos pais.

Etnia, antropometria, saúde cardiorrespiratória e atividade

Identificou-se a etnia de cada progenitor. As crianças filhas de pais de etnias diferentes foram codificadas como sendo de etnia mista. A altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC) foram convertidos em *z-scores* utilizando dados normativos disponíveis (http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm). Considerava-se que as crianças tinham antecedentes de asma se os pais relatassem um histórico de asma aquando da inscrição ou nos questionários. O histórico de doenças, os sintomas respiratórios e o uso de medicação nos últimos 12 meses foram obtidos mediante relato dos pais. A atividade foi avaliada através de perguntas da Lista de Verificação de Comportamento da Criança; solicitou-se aos pais que avaliassem o tempo que a criança dedicava a cada atividade desportiva/física comparativamente com outras crianças (menos do que a média, mais do que a média, não sabe). Todas as crianças classificadas como dedicando «mais [tempo] do que a média» a qualquer atividade desportiva/física foram consideradas mais ativas do que a média.

Testes à função pulmonar

Os testes à função pulmonar foram levados a cabo de acordo com critérios publicados.¹⁶⁻¹⁸ Os testes foram executados com pneumotacógrafo e pletismografia (*Vmax*; *SensorMedics Corporation, Yorba Linda, Califórnia, EUA*). Os valores espirométricos medidos foram convertidos em *z-scores* utilizando as equações da *Global Lung Initiative*.¹⁹ Recorreu-se a equações de referência publicadas para crianças caucasianas para os volumes pulmonares e a capacidade de difusão (fator de transferência), sendo que as equações para o volume residual (RV)/capacidade pulmonar total (TLC) foram obtidas através de comunicação pessoal com o autor.²⁰

Testes de exercício cardiorrespiratório

Realizou-se um teste de exercício incremental num ciclo-ergómetro. Utilizou-se um protocolo de exercício em rampa, selecionando-se os incrementos de carga (5-20 W/min) com base no débito máximo previsto da criança, de modo a alcançar o consumo máximo de oxigénio em 10-12 minutos de exercício. As medições em cada respiração foram recolhidas por um analisador metabólico portátil (sistema *Vmax Spectra V29*; *SensorMedics, Yorba Linda, Califórnia, EUA*). Confirmou-se que o esforço dos participantes era satisfatório com base num ou mais dos seguintes critérios: (1) consumo estável de oxigénio; (2) quociente respiratório (QR) $> 1,15$; (3) exaustão do doente; ou (4) evidência de limitação ventilatória no exercício.²¹ Os resultados foram expressos em $VO_{2\text{máx}}$ (l/min) e $VO_{2\text{máx}}$ relativo ao peso corporal (l/min/kg). A $VO_{2\text{máx}}$ % prevista foi calculada utilizando equações de referência publicadas para crianças.²² Foram realizadas manobras de capacidade inspiratória (CI) em repouso, a cada 2 minutos e no pico do exercício. Observou-se LFE quando a intersecção entre o circuito do volume corrente (V_c) no

exercício e o circuito do débito expiratório máximo era superior a 5%.²³ Esta foi encontrada por um só avaliador em ocultação. A classificação de esforço percebido (CEP) e a dispneia foram avaliadas com escalas numéricas *standard*.²⁴ A ventilação voluntária máxima (VVM) foi medida de acordo com critérios publicados;^{16,40} as crianças não conseguiram concluir com êxito a medição da VVM (26%; 15 DBP, 5 PE, 20 controlos) e foram excluídas da análise que envolvia a VVM. Calculou-se a reserva respiratória (RR) como $RR = (VVM - V_{Emax}) / VVM$.

Gestão e análise dos dados

Os dados do estudo foram analisados com ferramentas de captação de dados eletrónicos REDCap. As análises estatísticas foram realizadas com o *IBM SPSS Statistic V.21* (IBM *et al*, 1989, 2013). Recorreu-se aos testes χ^2 e γ de Goodman e Kruskal para testar as associações entre grupos e entre dados categóricos e ordinais, respetivamente. Recorreu-se a testes *t* de Student e a análises de variância (ANOVA) de um fator para comparar variáveis de evolução clínica com uma distribuição normal contínua entre grupos. Desenvolveram-se modelos de regressão linear multivariada para VO_{2max} com variáveis de inclusão selecionadas com base na análise univariada, em que $p < 0,10$; inseriram-se variáveis perinatais no modelo apenas para as crianças PE. Um valor de $p < 0,05$ indicava efeitos estatisticamente significativos com correção de Bonferroni aplicada para comparações *post hoc*.

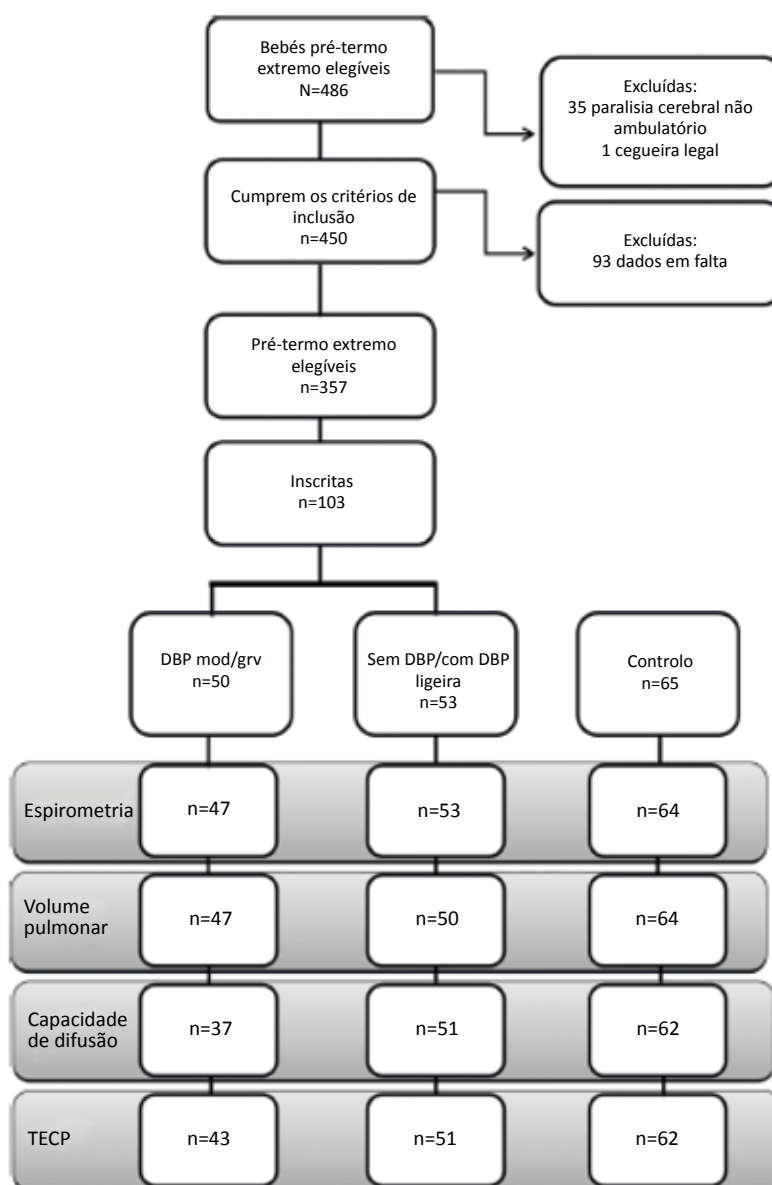
Figura 1 Distribuição das crianças pré-termo extremo elegíveis e inscritas, bem como das crianças de controlo. É apresentada a medição do número de crianças que concluíram com êxito cada medição do dia de atividades. Um maior número de crianças com DBP mod/grv não conseguiram concluir os testes de volume pulmonar (20% vs. 5,7% vs. 1,5%, $p < 0,01$), capacidade de difusão (26% vs. 3,8% vs. 4,6%, $p < 0,001$) e TECP (14% vs. 1,9% vs. 4,6%, $p < 0,05$). DBP, displasia broncopulmonar; TECP, testes de exercício cardiopulmonar; mod/grv, moderada/grave.

RESULTADOS

População do estudo

Um total de 357 crianças nascidas PE cumpriu os critérios de elegibilidade para inclusão no estudo e tinha disponíveis informações sobre o estado de IG, peso à nascença e DBP. Entre estas crianças, 103 (29%) consentiram participar neste estudo de seguimento. Não se registaram diferenças relativamente à IG ($26,4 \pm 1,3$ semanas vs. $26,4 \pm 1,3$ semanas, $p = \text{não significativo [ns]}$), peso à nascença (896 ± 200 g vs. $920 \pm 1,79$ g, $p = \text{ns}$) e à prevalência de DBP mod/grv (45% vs. 49%, χ^2 de Pearson 3,4, $p = \text{ns}$) entre participantes e não participantes. A Figura 1 mostra a distribuição da DBP mod/GRV, sem DBP/com DBP ligeira e crianças de controlo que concluíram com êxito provas de função pulmonar e dos TECP. As crianças identificadas pelos pais como apresentando limitações físicas ou cognitivas tinham uma menor probabilidade de concluírem os testes (ver suplemento *online*).

Os dados perinatais revelam que as crianças com BDP mod/grv tinham nascido mais cedo e pesavam menos à nascença do que as crianças sem DBP/com DBP ligeira (Quadro 1). A rotura prematura de membranas, corticosteroides antenatais, corioamnionite clínica e síndrome de dificuldade respiratória não diferiram entre grupos. As doses de surfactante, os dias de ventilação e a duração do internamento (DE) na UCIN foram superiores nos casos de DBP mod/grv. As crianças com DBP mod/grv tinham uma maior probabilidade de parto por cesariana e de receber corticosteroides pós-natais, bem como de intervenção cirúrgica de persistência do canal arterial do que as crianças sem DBP/com DBP ligeira.



Quadro 1 Dados perinatais de crianças pré-termo extremo

	DBP moderada/ grave (média±DP; n(%))	Sem DBP/com DBP ligeira (média±DP; n(%))
n	47	53
Idade gestacional (semanas)*	26,0±1,9	26,7±1,1
Peso à nascença (g)†	813±191	982±163
Idade da mãe (anos)	29,6±5,8	30,3±6,3
Doses de surfactante‡	2,3±2,1	1,1±1,8
Dias de ventilação inicial‡	29±22	6±11
DE UCIN (dias)‡	104±32	65±28
RPM	10 (21%)	7 (13%)
Corticosteroides antenatais	33 (70%)	43 (83%)
Corioamnionite clínica	3 (6%)	4 (8%)
Cesariana*	34 (72%)	27 (52%)
SIR	45 (98%)	51 (98%)
PCA com necessidade de cirurgia*	12 (27%)	5 (10%)
Corticosteroides pós-natais*	13 (29%)	3 (6%)

*p<0,05; †p<0,01; ‡p<0,001.

*DBP, displasia broncopulmonar; DE UCIN, duração da estadia na unidade de cuidados intensivos neonatais; PCA, persistência do canal arterial; RPM, rotura prematura das membranas >24 h antes do parto; SIR, síndrome de insuficiência respiratória.

Não se registaram diferenças de sexo e frequências de etnia entre DBP mod/grv, sem DBP/com DBP ligeira e crianças de controlo (Quadro 2). As crianças com DBP mod/grv e sem DBP/com DBP ligeira apresentavam *z-scores* de altura, peso e IMC inferiores às das crianças de controlo. As taxas de asma e sibilância nos últimos 12 meses, mas não a utilização de medicação para a asma, diferiam por grupo, registando-se as taxas mais elevadas nas crianças com DBP mod/grv. Uma maior proporção de crianças de controlo foram identificadas como mais ativas do que a média e a falta de ar (FA) durante atividades foi mais frequente em crianças com DBP mod/grv.

Função pulmonar e ecocardiograma

Os resultados dos testes de função pulmonar variaram de grupo para grupo (Quadro 3). Os valores FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ foram inferiores nos casos de DBP mod/grv e de sem DBP/com DBP ligeira comparativamente com as crianças de controlo, sem que se registassem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de PE. A proporção mais elevada de crianças com medições espirométricas abaixo do limite inferior do normal diferiu por grupo, com uma maior proporção de crianças com DBP mod/grv e sem DBP/com DBP ligeira a apresentar resultados anómalos comparativamente com as crianças de controlo (ver quadro suplementar *online* E1). As medições do volume pulmonar revelaram valores de RV e RV/TLC mais elevados em crianças com DBP mod/grv comparativamente com

Quadro 2 Características demográficas no seguimento relativas às crianças pré-termo extremo e de controlo

	DBP mod/grv (média±DP; n (%))	Sem DBP/com DBP ligeira (média±DP; n (%))	Controlo (média±DP; n (%))
n	47	53	64
Idade (anos)	11,9±1,6	12,3±1,5	11,6±1,9
Classificação z de Altura†	-0,27±0,98	-0,07±1,05	0,45±0,88
Classificação z de Peso†	-0,074±1,28	-0,39±0,99	0,45±0,85
Classificação z de IMC†	0,074±1,24	-0,42±1,01	0,33±1,04
% sexo masculino	27 (57%)	34 (64%)	37 (58%)
% caucasianos	34 (79%)	40 (82%)	45 (82%)
Mãe fumou na gravidez	11 (24%)	10 (19%)	7 (12%)
Exposição a fumo de tabaco em casa	15 (32%)	16 (31%)	12 (20%)
Asma*	18 (38%)	16 (30%)	11 (17%)
Sibilância nos últimos 12 meses*	19 (40%)	13 (24%)	9 (15%)
Medicação para a asma nos últimos 12 meses	10 (21%)	7 (13%)	4 (6%)
Mais atividade do que a média†	15 (32%)	27 (51%)	37 (63%)
FA com atividade‡	18 (38%)	8 (15%)	9 (15%)

Comparações ANOVA *post-hoc* de um fator (média±EP):

Classificação z de altura: DBP mod/grv 0,72±0,19<controlo†; sem DBP/com DBP ligeira 0,53±0,18<controlo*.

Classificação z de peso: DBP mod/grv 0,52±0,20<controlo*; sem DBP/com DBP ligeira 0,83±0,19<controlo†.

Classificação z de IMC: sem DBP/com DBP ligeira 0,75±0,20<controlo†.

*p<0,05; †p<0,01; ‡p<0,001.

ANOVA, análise de variância; IMC, índice de massa corporal; DBP, displasia broncopulmonar; mod/grv, moderada/grave; FA, falta de ar.

as crianças de controlo. Os valores de zFTMC/volume alveolar foram inferiores em ambos os grupos de PE comparativamente com as crianças de controlo. A VVM não diferiu entre grupos. Não se observaram diferenças entre grupos nos resultados dos ecocardiogramas clínicos de rotina (ver quadro suplementar *online* E2).

Testes de exercício cardiopulmonar

O QR e a frequência cardíaca máximas foram semelhantes nos três grupos, o que indica que todos os grupos alcançaram uma intensidade máxima relativa similar durante os TECP (Quadro 4). Os valores de VO_{2máx} relativo, VO₂% prevista e consumo máximo de dióxido de carbono (VCO_{2máx}) eram mais baixos nas crianças com DBP mod/grv do que nas crianças sem DBP/com DBP ligeira e de controlo, sem diferenças significativas entre as crianças sem DBP/com DBP ligeira e as crianças de controlo (Quadro 4). No grupo de DBP mod/grv, a VO₂% prevista foi 18,2±5,0% (média±EP) inferior à das crianças sem DBP/com

Quadro 3 Testes à função pulmonar comparando crianças pré-termo extremo e de controlo

	DBP mod/grv (média±DP)	Sem DBP/com DBP ligeira (média±DP)	Controlo (média±DP)	Diferenças face ao controlo	
				DBP mod/grv (média [IC 95%])	Sem DBP/com DBP ligeira (média [IC 95%])
zFEV ₁ †	-0,92±1,36	-0,50±1,10	0,09±1,01	-1,00 (-1,54 a 0,47)†	-0,58 (-1,10 a -0,068)*
zFVC	-0,85±1,67	0,35±1,25	0,47±0,90		
zFEV ₁ /FVC†	-1,14±1,5	-1,3±0,80	-0,57±1,14	-0,56 (-1,11 a -0,015)†	-0,71 (-1,25 a -0,19)†
zFEF ₂₅₋₇₅ ‡	-1,6±1,22	-1,3±0,87	-0,48±1,12	-1,09 (-1,59 a -0,58)‡	-0,84 (-1,33 a -0,35)‡
zTLC	0,63±1,08	0,66±1,10	0,38±1,02		
zRV*	0,092±1,12	-0,16±0,95	-0,47±0,97	0,56 (0,70 a 1,06)*	
zRV/TLC†	-0,19±1,33	-0,55±1,04	-0,91±1,00	0,72 (0,18 a 1,27)†	
zFRC	0,22±1,12	0,072±0,92	-0,29±1,11		
zTLCO	-0,49±0,76	-0,52±0,82	-0,32±0,69		
zTLCO/VA†	-1,64±0,89	-1,57±0,76	-1,06±0,95	-0,58 (-1,02 a 0,13)†	-0,50 (-0,91 a -0,10)†
MVV (L)	79,5±27,5	83,3±27,9	93,1±30,7		

*p<0,05; †p<0,01; ‡p<0,001.

DBP, displasia broncopulmonar; FEF₂₅₋₇₅, fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF; CRF, capacidade residual funcional; mod/grv, moderada/grave; VVM, ventilação voluntária máxima; RV, volume residual; CPT, capacidade pulmonar total; FTMC, fator de transferência do monóxido de carbono; VA, volume alveolar; z, classificação z.

Quadro 4 Respostas cardiovasculares ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) no pico do exercício, comparando crianças pré-termo extremo e de controlo

	DBP mod/grv (média±DP)	Sem DBP/com DBP ligeira (média±DP)	Controlo (média±DP)
Tempo de exercício (min:seg)	6,52±2,01	8,33±2,12	7,45±1,39
QR	1,07±0,086	1,07±0,084	1,07±0,081
Frequência cardíaca (batimentos/min)	175,8±14,9	178,1±19,1	182,5±15,5
Trabalho (W)	89,2±32,4	104,5±33,2	109,6±35,8
VO _{2máx} (l/min)	1,65±0,65	1,83±0,55	1,87±0,43
VO _{2máx} % prevista (%)†	89,3±23,0	107,4±22,7	103,4±26,5
VO _{2máx} relativo (ml/kg/min)†	36,9±10,7	44,6±9,2	42,6±9,6
VCO _{2máx} (l/min)*	1,71±0,62	1,98±0,65	2,03±0,49

Comparações ANOVA post-hoc de um fator (média±EP).

VO_{2máx} relativo: DBP mod/grv 5,73±1,94 l/min<controlo*; DBP mod/grv 7,72±2,02 l/min<sem DBP/com DBP ligeira†.

VO_{2máx} % prevista: DBP mod/grv 14±5%<controlo*; DBP mod/grv 18±5%<sem DBP/com DBP ligeira†.

VCO_{2máx}: Sem diferenças de um fator estatisticamente significativas.

*p<0,05; †p<0,01.

ANOVA, análise de variância; DBP, displasia broncopulmonar; mod/grv, moderada/grave; QR, quociente respiratório; VCO_{2máx}, consumo máximo de dióxido de carbono; VO₂, consumo de oxigénio.

DBP ligeira e 14,2±4,9% (média±EP) mais baixa do que a das crianças de controlo.

Mecânica respiratória durante o exercício

A ventilação por minuto (V_E)/kg no pico do exercício foi inferior nas crianças com DBP mod/grv comparativamente com as crianças sem DBP/com DBP ligeira (Quadro 5), sendo a diferença atribuível a um V_E/kg inferior em crianças com DBP mod/grv. A saturação de oxigénio por oximetria de pulso (SpO₂) manteve-se através do exercício em todos os grupos, não se tendo registado qualquer diferença inter-grupos na SpO₂ no início do estudo ou no pico do exercício. Os três grupos demonstraram

uma resposta hiperventilatória equiparável no pico do exercício, com uma pressão de dióxido de carbono no fim da expiração (P_{ET}CO₂) similar nos vários grupos. O declive de V_E/VCO₂ foi superior no grupo de DBP mod/grv comparativamente com os controlos, mas similar nas crianças sem DBP/com DBP ligeira e de controlo. O maior declive de V_E/VCO₂ na DBP mod/grv, apesar de um P_{ET}CO₂ similar, corrobora uma maior ventilação do espaço morto na DBP mod/grv.

A RB foi inferior em crianças sem DBP/com DBP ligeira comparativamente com os controlos, mas similar nas crianças com DBP mod/grv comparativamente com os controlos (Quadro 5). A LFE no pico do exercício foi mais frequente em crianças com DBP mod/grv do que nas crianças sem DBP/com DBP ligeira e de controlo. Nenhum grupo revelou evidências de hiperinsuflação dinâmica, uma vez que a CI não estava reduzida no pico do exercício comparativamente com o início do estudo, em qualquer um dos grupos. A CEP e a dispneia no pico do exercício não diferiram entre grupos.

Modelo multivariado para VO_{2máx}

Foram testadas variáveis perinatais, demográficas e da função pulmonar para identificar preditores univariados da VO_{2máx} % prevista. Foram incluídos *a priori* o grupo de DBP (mod/grv, sem DBP/com ligeira, controlo), idade e sexo. Foram identificadas 10 variáveis adicionais numa análise univariada, as quais foram inseridas no modelo inicial: 5 variáveis perinatais (corticosteroides antenatais, doses de surfactante, dias de ventilação inicial, corticosteroides pós-natais, tempo de internamento em UCIN), exposição a fumo de tabaco em casa, z-score de peso e de IMC, «FA com atividade» e «mais ativo do que a média». Todas as variáveis perinatais identificadas apresentavam uma correlação com o grupo de DBP e entre si, pelo que foram retiradas do modelo. Z-score de peso e exposição a fumo de tabaco em casa não constituíram preditores significativos, pelo que foram retirados. Por fim, o grupo foi testado quanto a interações significativas com outras variáveis de previsão e estas interações foram

Quadro 5 Respostas de pico respiratório ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) comparando crianças pré-termo extremo (PE) com crianças de controlo

	DBP mod/grv (média±DP)	Sem DBP/com DBP ligeira (média±DP)	Controlo (média±DP)
FR início do estudo (respirações/min)*	23,0±4,6	20,2±4,7	20,6±5,2
FR máx (respirações/min)	48,0±12,8	46,9±10,9	47,5±12,4
V _E /kg início do estudo (ml/kg)*	12,2±4,0	14,9±6,3	13,4±5,1
V _E /kg máx (ml/kg)†	25,7±7,5	31,9±5,8	29,5±6,5
V _E /kg início do estudo (ml/kg/min)	266±101	275±91	250±90
V _E /kg máx (ml/kg/min)*	1393±428	1631±431	1433±378
Capacidade inspiratória no início do estudo (L)	1,75±0,56	1,74±0,74	1,67±0,58
Pico da capacidade inspiratória (L)	1,84±0,47	1,85±0,68	1,94±0,68
SpO ₂ início do estudo (%)	97,5±2,9	97,7±2,7	98,3±1,2
SpO ₂ máx (%)	94,3±4,9	95,2±4,7	95,3±4,9
P _{ET} O ₂ máx (mm Hg)	103,0±4,8	103,8±4,9	102,1±10,1
P _{ET} CO ₂ máx (mm Hg)	35,6±4,1	35,6±3,9	36,1±3,8
Declive de V _E /VO ₂	27,9±3,3	27,4±2,7	26,4±2,8
Declive de V _E /VCO ₂ *	30,5±3,8	28,9±2,9	28,6±3,2
RR (%)*	18,5±23,6	15,5±20,9	24,4±16,9
Limitação do fluxo expiratório (n, %)*	16/34 (47%)	16/49 (33%)	14/59 (24%)
Fim do exercício - dispneia	4,0±2,8	4,4±2,2	3,8±2,4
Fim do exercício - CEP	6,0±2,5	5,6±2,4	5,0±2,7

*p<0,05.

†p<0,001.

Comparações ANOVA post-hoc de um fator (média±EP).

FR início do estudo: DBP mod/grv 2,8±1,0 respirações/min>sem DBP/com DBP ligeira*. VC/kg início do estudo: DBP mod/grv 2,7±1,1 ml/min>sem DBP/com DBP ligeira*.

V_E/kg máx: DBP mod/grv 6,2±1,4 ml/kg<sem DBP/com DBP ligeira†; DBP mod/grv 3,8±1,3 ml/kg<controlo*; sem DBP/com DBP ligeira PE 3,8±1,3 ml/kg>controlo*. V_E/kg máx: DBP mod/grv 233±88 ml/kg/min>sem DBP/com DBP ligeira*.

V_E/VCO₂ máx: DBP mod/grv 1,94±0,69<controlo*. RR: sem DBP/com DBP ligeira 9,0±3,8% <controlo*.

ANOVA, análise de variância; DBP, displasia broncopulmonar; RR, reserva respiratória; mod/grv, moderada/grave; P_{ET}CO₂, pressão de dióxido de carbono no final da expiração; PETO₂, pressão do oxigénio no final da expiração; CEP, classificação do esforço percebido; FR, frequência respiratória; SpO₂, saturação de oxigénio por oximetria de pulso; VCO₂, consumo de dióxido de carbono; V_E, ventilação por minuto; VO₂, consumo de oxigénio; V_E, volume corrente.

Quadro 6 Preditores da capacidade de exercício medida por VO_2 % prevista

Variáveis	B±EP	Coefficiente normalizado	Valor de p
Grupo*	-17,21±6,02	-0,56	0,005
Sexo masculino	-24,42±9,03	-0,48	0,008
Falta de ar com atividade	-9,63±4,01	-0,16	0,018
Mais ativo do que a média	10,69±3,41	0,21	0,003
Idade	-3,19±0,95	-0,22	0,001
zIMC	-10,06±1,43	-0,47	<0,001
Interação: grupo x sexo	15,17±4,04	0,95	<0,001

R² para o modelo é 0,43, $p < 0,001$.

*Grupo: 1=DBP mod/grv, 2=sem DBP/com DBP ligeira, 3=controlo.

IMC, índice de massa corporal; DBP, displasia broncopulmonar; VO_2 , consumo de oxigénio; z, classificação z.

acrescentadas ao modelo. O modelo final utilizou o método «enter» para inclusão de covariáveis, seis efeitos principais e um termo de interação (Quadro 6; R² ajustada 0,43, $p < 0,001$). Grupo de DBP, sexo masculino, «FA com atividade», mais idade e IMC superior previram uma VO_{2max} % prevista inferior. «Mais ativo do que a média» previu uma VO_{2max} % prevista superior. A análise *post-hoc* demonstrou que, após o controlo de outras variáveis, a VO_{2max} % prevista nas raparigas com DBP mod/grv era inferior à dos rapazes e superior nas raparigas sem DBP/com DBP ligeira e de controlo do que nos rapazes.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo compromisso da função pulmonar e da capacidade de exercício em pré-adolescentes após parto PE, numa era de corticosteróides ante-natais e surfactante, e destacam os contributos da mecânica respiratória e da resposta ventilatória para a limitação do exercício. Comparativamente com as crianças de controlo, o FEV₁ apresentou uma z-score aproximadamente de 1,0 inferior nas crianças com DBP mod/grv e uma z-score 0,5 inferior em crianças sem DBP/com DBP ligeira. A TLC foi preservada, com défices na capacidade de difusão em ambos os grupos PE, comparativamente com os controlos. O VO_{2max} foi 18% e 14% inferior, respetivamente, em crianças com DBP mod/grv comparativamente com as crianças sem DBP/com DBP ligeira e de controlo. Os nossos resultados fornecem os primeiros dados que documentam os fatores que contribuem para a limitação respiratória no exercício em crianças pré-adolescentes com antecedentes de DBP mod/grv. Inclui-se aqui uma maior prevalência de LFE que não possa ser explicada apenas por obstrução do fluxo de ar e uma resposta ventilatória exagerada ao exercício.

Limitação do fluxo expiratório

Em atletas com um elevado nível de treino e adultos com doença respiratória, a LFE promove a hiperinsuflação dinâmica e uma resposta positiva no final da expiração intrínseca conducente a uma redução da força muscular na inspiração, adicionado ao aumento do esforço respiratório e sensação de dispneia.²⁵ Com uma LFE persistente, os volumes pulmonares no final da expiração aumentam, com uma redução correspondente da CI e dos volumes de reserva inspiratória; esta redução da CI durante o exercício limitaria a capacidade de aumentar o VC e pode aumentar a dispneia. No presente estudo, demonstramos uma maior prevalência da LFE em crianças com antecedentes de DBP, sem se registarem diferenças nos grupos ao nível da CI, o que sugere que não ocorreu hiperinsuflação dinâmica. Apesar de não se ter verificado uma redução da resposta de V_C máxima ao exercício nas crianças com DBP comparativamente com as crianças de controlo e PE, não se observaram evidências de hipercápnia ou hipoxemia no pico do exercício. Foi anteriormente relatado V_C mais reduzido no pico do exercício em crianças com antecedentes de parto PE,⁷ podendo ser um mecanismo de compensação para reduzir o esforço respiratório na presença de LFE. Apesar de evidências de alteração da mecânica respiratória, a dispneia no pico do exer-

cício não foi mais prevalente em crianças com DBP mod/grv, o que sugere que a dispneia não foi percecionada ou que a escala de Borg *standard* poderá não ser adequada à avaliação da dispneia neste grupo. Observaram-se no entanto diferenças entre grupos no que toca aos padrões de atividade relatados, como as crianças com antecedentes de DBP mod/grv serem menos ativas do que as crianças sem DBP/com DBP ligeira e as crianças de controlo. Uma LFE conducente a limitação respiratória durante o exercício poderá contribuir para uma redução crónica da atividade física, o que, com o tempo, conduziria a uma redução da capacidade aeróbica e, por conseguinte, a um menor VO_{2max} . Será necessário trabalho adicional para explorar o papel da LFE na limitação do exercício após o parto PE.

Resposta ventilatória potenciada

A ineficiência ventilatória durante o exercício, conforme medida por um aumento do declive de V_E/VCO_2 , é um preditor importante das evoluções em saúde em doentes adultos com uma série de doenças cardiorrespiratórias. Foi relatada uma resposta ventilatória potenciada ao exercício em doentes com DPOC ligeira²⁶ e hipertensão arterial pulmonar (HAP), permitindo prever a mortalidade na HAP.²⁷ A resposta ventilatória potenciada nestas doenças poderá estar associada a anomalias vasculares pulmonares, conduzindo a uma estimulação dos receptores do pulmão e a pressões vasculares elevadas.²⁸ No presente estudo, crianças com antecedentes de DBP mod/grv demonstraram uma maior resposta de declive de V_E/VCO_2 ao exercício, com valores de $P_{ET}CO_2$ similares em todo o exercício, comparativamente com crianças sem DBP/com DBP ligeira e de controlo. As medições ecocardiográficas em repouso não diferiram entre grupos, o que sugere que esta diferença não se deverá provavelmente a efeitos vasculares cardíacos ou pulmonares. Não é no entanto possível excluir as respostas vasculares pulmonares induzidas pelo exercício. Este padrão de resposta é consistente com a resposta ao exercício descrita em pré-adolescentes com fibrose quística, outra forma de doença pulmonar obstrutiva, com obstrução moderada das vias aéreas e com um rácio entre a ventilação do espaço morto e o V_C superior ao dos controlos em todo o exercício.²⁹ É importante realçar que o treino de exercício e o treino de respiração demonstraram reduzir a resposta do declive de V_E/VCO_2 ao exercício³⁰ e reduzir a LFE³¹, pelo que poderão ser estratégias terapêuticas adequadas em crianças e adultos com antecedentes de DBP.

Relação entre função pulmonar e capacidade de exercício

A relação entre função pulmonar e capacidade de exercício difere consoante o tipo de doença pulmonar, estando disponíveis dados limitados sobre crianças. Por exemplo, a função pulmonar (i.e. VEF₁) e o VO_{2max} apresentam uma correlação positiva, embora débil, nalgumas doenças pulmonares obstrutivas^{32,33} e doenças cardíacas³⁴ do adulto, mas essa correlação é fraca na doença pulmonar restritiva.³² Em adolescentes com asma, demonstrou-se que o VEF₁ não apresenta qualquer relação com o VO_{2max} ,³⁵ o que sugere a presença de outros fatores, que não o VEF₁, que explicam o VO_{2max} reduzido na asma. Em sintonia com estudos anteriores sobre nascimento pré-termo,^{8,9,36} o presente estudo de crianças PE não revelou relações significativas entre a função pulmonar e o VO_{2max} . É necessário explorar o contributo do descondicionalamento e do treino de exercício para reduções da capacidade de exercício em crianças após PE.

Potencial impacto na função pulmonar e no exercício no adulto

Os débitos ventilatórios e a capacidade vital, a par do VO_{2max} , começam a diminuir no início da idade adulta.^{37,38} No caso dos jovens adultos com antecedentes de parto PE, o declínio normal da função pulmonar e no consumo de oxigénio máximo, que se inicia entre os 20 e os 30 anos de idade, poderá ter consequências maiores e mais precoces. Além do declínio ocorrer a partir de um pico mais baixo, fatores asso-

ciados ao PE e a uma função pulmonar comprometida poderão predispor para um declínio acelerado da função pulmonar: pensa-se que inflamação, infecção e hiperoxia contribuem para a patogênese da DBP, estando igualmente associadas a um declínio relacionado com a idade exagerado da função pulmonar.³⁹ Estudos de jovens adultos com antecedentes de DBP, nascidos no início da era do surfactante, documentaram anomalias na função pulmonar, défices de exercício e enfisema precoce.^{36 40} Conjuntamente, estes estudos sugerem o desenvolvimento de uma doença pulmonar obstrutiva crónica no início da idade adulta. No presente estudo, as crianças PE apresentam um FEV₁ deficitário comparativamente com os controlos, sendo que este défice duplica em crianças com antecedentes de DBP mod/grv. Mesmo que as diferenças face aos controlos permaneçam estáveis ao longo do envelhecimento, o nascimento PE conferirá um risco elevado de limitações respiratórias e de exercício mais precoces na idade adulta.

Limitações

As medições do nosso estudo excluam *a priori* a inclusão de crianças que não conseguissem utilizar o ciclo-ergómetro, pelo que não podem ser generalizadas a crianças com incapacidades graves. Além do mais, as crianças com DBP mod/grv tinham uma maior probabilidade de não conseguirem concluir algumas componentes dos testes, o que levava à exclusão dos seus resultados destas análises. Os nossos resultados apresentam provavelmente um enviesamento a favor das crianças com uma melhor capacidade de exercício, pelo que subestimam os compromissos globais após um nascimento PE. Há a destacar que as medições pulmonares nos controlos diferiram dos z-scores esperados de 0, o que sugere que as equações de referência utilizadas poderão não ser totalmente adequadas a esta população. As medições da atividade foram recolhidas com base nos relatos dos pais e não mediante uma medição objetiva; serão importantes estudos futuros que incluam dados de atividade para verificar se os padrões de atividade são um fator a considerar na limitação do exercício na DBP mod/grv e se a prescrição de atividades faz sentido como terapêutica. A prevalência da LFE foi determinada representando uma curva dos circuitos de fluxo-volume corrente dentro da curva de fluxo-volume máximos no início do estudo. Não considerámos assim qualquer broncodilatação induzida por exercício nem aplicámos correções para compressão dos gases torácicos. Por fim, não avaliamos as alterações ao nível da correspondência entre difusão, perfusão ou ventilação/perfusão pulmonares durante o exercício. Estes fatores devem ser considerados em estudos futuros, tendo em conta pelo menos um relato de défices na transferência de gases durante o exercício e na recuperação, apesar de medidas equiparáveis em repouso, em crianças pré-termo com DBP comparativamente com crianças pré-termo e crianças de termo de controlo.¹¹

Resumo

Em conclusão, os adolescentes com antecedentes de parto PE sem DBP/com DBP ligeira e DBP mod/grv apresentam uma função pulmonar inferior à dos controlos. A DBP mod/grv está associada a uma maior redução da função pulmonar e a défices na capacidade de exercício. Uma resposta ventilatória exagerada ao exercício e a LFE afetam a capacidade de exercício nas crianças com antecedentes de DBP mod/grv. São necessários testes à função pulmonar e de exercício para caracterizar plenamente a função respiratória e as limitações em crianças nascidas PE. Os esforços de investigação futuros deverão focar-se na definição dos mecanismos de limitação do exercício, tendo em vista a identificação de alvos terapêuticos, a fim de melhorar a evolução cardiorrespiratória a longo prazo após PE.

Afiliações dos autores

¹Faculty of Medicine and Dentistry, Departments of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

²Faculty of Medicine and Dentistry, Women & Children's Health Research Institute, University of Alberta,

Edmonton, Alberta, Canada

³Faculty of Medicine and Dentistry, Departments of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁴Department of Pediatrics, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

⁵Department of Human Physiology, University of Oregon, Eugene, Oregon, USA

⁶Faculty of Medicine and Dentistry, Biomedical Engineering, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁷Faculty of Social Work, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

⁸Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Agradecimentos Os autores agradecem a Mark Rosenthal por fornecer equações para valores preditos de RV/TLC. As ferramentas de captura dos dados eletrônicos da REDCap foram disponibilizadas pela Women & Children's Health Research Institute, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.

Contribuições JEM, BK, LH, IA, CM, ATL, RBT, DN, BT e MKS contribuíram para o desenho do estudo. JEM, KD, DF, SH, BK e IA contribuíram para a aquisição de dados. JEM e KD contribuíram para a análise de dados. JEM, KD, DF, LH, IA, ATL e MKS contribuíram para a interpretação do trabalho. Todos os autores contribuíram para a revisão e aprovação final do manuscrito e são responsáveis por todos os aspectos deste trabalho.

Financiamento Alberta Health Services (AHS) Emerging Research Team Grant.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética University of Alberta Human Research Ethics Board.

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 BYNC 4.0), a qual permite que terceiros 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/bync/4.0/>

REFERÊNCIAS

- O'Reilly M, Sozo F, Harding R. Impact of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia on the developing lung: long-term consequences for respiratory health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013;40:765–73.
- Vom Hove M, Prenzle F, Uhlig HH, et al. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age. *J Pediatr* 2014;164:40–5.
- Cazzato S, Ridolfi L, Bernardi F, et al. Lung function outcome at school age in very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:830–7.
- Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, et al. Respiratory function at age 8–9 after extremely low birthweight or preterm birth in Victoria in 1997. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:449–55.
- Vollstaetter M, Roksund OD, Eide GE, et al. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013;68:767–76.
- Malmberg LP, Pelkonen AS, Malmström K, et al. Very low birth weight and respiratory outcome: association between airway inflammation and hyperresponsiveness. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:96–101.
- Welsh L, Kirkby J, Lum S, et al. The EPI-Cure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax* 2010;65:165–72.
- Clemm H, Roksund O, Thorsen E, et al. Aerobic capacity and exercise performance in young people born extremely preterm. *Pediatrics* 2012;129:e97–105.
- Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:890–6.
- Kriemler S, Keller H, Saigal S, et al. Aerobic and lung performance in premature children with and without chronic lung disease of prematurity. *Clin J Sport Med* 2005;15:439–55.
- Mitchell SH, Teague WG. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(Pt 1):1406–12.
- Narang I, Bush A, Rosenthal M. Gas transfer and pulmonary blood flow at rest and during exercise in adults 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:339–45.
- Vohr B, Wright L, Hack M, et al. Follow-up care of high risk infants. *Pediatrics* 2004;114:1377–97.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9.
- Loughhead MD, Lemière C, Dell SD, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum—2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15–24.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
- 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.
- Rosenthal M, Cramer D, Bain SH, et al. Lung function in White children aged 4 to 19 years: II—Single breath analysis and plethysmography. *Thorax* 1993;48:803–8.
- American Thoracic Society ACoP. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–77.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business, 2005.
- Emerson SR, Kurti SP, Rosenkranz SK, et al. Decreased prevalence of exercise expiratory flow limitation from pre- to postpuberty. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1503–11.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–81.
- Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005;25:186–99.
- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, et al. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86–94.
- Oudiz RJ, Midde R, Hovenesyan A, et al. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1186–91.
- Robertson HT, Pellegrino R, Pini D, et al. Exercise response after rapid intravenous infusion of saline in healthy humans. *J Appl Physiol* 2004;97:697–703.
- Bongers BC, Werkman MS, Takken T, et al. Ventilatory response to exercise in adolescents with cystic fibrosis and mild-to-moderate airway obstruction. *Springerplus* 2014;3:696.
- Holland AE, Hill CJ, Jones AY, et al. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008250.
- Chen R, Chen R, Chen X, et al. Effect of endurance training on expiratory flow limitation and dynamic hyperinflation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2014;44:791–800.
- Lo Russo TJ, Belman MJ, Elashoff JD, et al. Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *Chest* 1993;104:1748–54.
- Babb TG, Viggiano R, Hurley B, et al. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991;70:223–30.
- Dimopoulou I, Tsintzas OK, Daganou M, et al. Contribution of lung function to exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Respiration* 1999;66:144–9.
- Berntsen S, Lodrup Carlsen KC, Anderssen SA, et al. Factors associated with aerobic fitness in adolescents with asthma. *Respir Med* 2013;107:1164–71.
- Clemm HH, Vollstaetter M, Roksund OD, et al. Exercise capacity after extremely preterm birth. Development from adolescence to adulthood. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:537–45.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3–10.
- Astrand I, Astrand PO, Hallböök I, et al. Reduction in maximal oxygen uptake with age. *J Appl Physiol* 1973;35:649–54.
- Thannickal VJ, Murthy M, Balch WE, et al. Blue Journal Conference. Aging and susceptibility to lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:261–9.
- Lovering AT, Elliott JE, Laurie SS, et al. Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1528–37.

XOTERNA® BREEZHALER®

MÁXIMA EFICÁCIA para superar a DPOC^{1-5#}

vs. Tiotrópio 18 µg, 1x dia e vs. Salmeterol/Fluticasona 50/500 µg, 2x dia.

1 VEZ DIA*

xoterna®
breezhaler®

Indacaterol/glicopirrônio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA[†]



* Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php (accedida em 2016/09/26).

1. RCM XOTERNA® BREEZHALER® 11/2016.

2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA 149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013;42:1484-1494.

3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199-209.

4. Vogelmeier CF, Bateman ED, Palante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA 149 compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013;1:51-60.

5. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. New England Journal of Medicine. 2016.

“Superar a DPOC” entende-se como a melhoria de sintomas e redução de exacerbações sustentadas pelos estudos em referência.

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

▼ 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 glicopirrônio equivalente a 50 µg de glicopirrônio. Cada dose libertada (a dose libertada do aplicador bucal do inalador) contém 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol e 54 µg de brometo de glicopirrônio equivalente a 43 µg de glicopirrônio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **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. **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 broncospasma ♦ **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento

com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **broncospasma paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncospasma paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirrônio:** utilizar com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária ♦ **efeitos 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 tirotóxicose, 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) ♦ **hipocaliémia:** os agonistas beta-, -adrenérgicos podem produzir hipocaliémia 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 hipocaliémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas ♦ **hiperglicemia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-, -adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO:** Informação relacionada com indacaterol – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-, -adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização ♦ os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta-, -adrenérgicos ♦ a inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrônio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catíons orgânicos. **EFETOS 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 (≥1/10):** infeção do trato respiratório superior ♦ **Frequentes (≥1/100, <1/10):** nasofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicemia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, pirexia⁽¹⁾, dor torácica ♦ **Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100):** angioedema, insónia, glaucoma⁽²⁾, doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, disfonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga ♦ **Raros (≥1/10.000, <1/1.000):** parestesias⁽³⁾. **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 Farmacéuticos, 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_IGC_V06

Número verde: 800 204 661

LABORATÓRIO MEDIFAR - PRODUTOS FARMACÉUTICOS, S.A. | Rua Manuel Ribeiro de Pavia, n.º 1 - 1.ª, Venda Nova 2700-547 Amadora
Tel. 21 499 74 00 | Fax. 21 499 74 97 | email: medifar@medifar.pt | www.medifar.pt | Capital Social: €7.000.000,00 - Contribuinte n.º 500 384 045
Sob licença Novartis - Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM.
Xoterna-2017-01-FL-01 elaborado em janeiro de 2017.

GRUPO
MEDIFAR
Compromisso com a Saúde

Avaliação multidimensional da gravidade das bronquiectasias: análise de sete coortes europeias

M J McDonnell,^{1,2,3} S Aliberti,^{4,5} P C Goeminne,^{6,7} K Dimakou,⁸ S C Zucchetti,^{4,5} J Davidson,² C Ward,² J G Laffey,^{3,9} S Finch,¹⁰ A Pesci,¹¹ L J Dupont,⁶ T C Fardon,¹⁰ D Skrbic,¹² D Obradovic,¹² S Cowman,¹³ M R Loebinger,¹³ R M Rutherford,¹ A De Soyza,² J D Chalmers¹⁰

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208481>).

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

Correspondência para

Dr M J McDonnell, Institute of Cellular Medicine and Adult Bronchiectasis Service, Freeman Hospital, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne NE4 4HH, UK; melissajane@ncl.ac.uk

ADS e JDC têm joint senior autoria.

Recebido a 12 de fevereiro de 2016

Revisto a 19 de junho de 2016

Aceite a 26 de junho de 2016

Publicado primeiro online a 11 de agosto de 2016

RESUMO

Introdução A bronquiectasia é uma doença multidimensional associada a uma morbilidade e uma mortalidade substanciais. Foram desenvolvidas duas ferramentas de previsão clínica específicas desta doença, o Índice de Gravidade da Bronquiectasia (BSI, *Bronchiectasis Severity Index*) e a classificação FACED, sendo que ambos estratificam os doentes em categorias de risco de gravidade de modo a prever a probabilidade de mortalidade.

Métodos Pretendemos comparar a utilidade preditiva do BSI e da FACED na avaliação de evoluções da doença clinicamente relevantes em sete coortes europeias, independentemente dos respetivos estudos de validação.

Resultados As coortes combinadas incluíam um total de 1612 doentes. A análise agrupada revelou que ambas as classificações apresentavam um bom valor de previsão discriminatório para a mortalidade (área sob a curva [AUC] agrupada 0,76, IC 95% 0,74 a 0,78 para ambas as classificações), sendo que o BSI demonstrou uma sensibilidade superior (65% vs. 28%), mas uma especificidade inferior (70% vs. 93%) à da classificação FACED. A análise da calibração sugeriu que o BSI produziu resultados consistentes em todas as coortes, ao passo que a FACED sobrestimou consistentemente a mortalidade em doentes «graves» (OR agrupada 0,33 [0,23 a 0,489], $p < 0,0001$). O BSI previu as hospitalizações com precisão (AUC agrupada 0,82, IC 95% 0,78 a 0,84), as exacerbações, a qualidade de vida (QdV) e os sintomas respiratórios em todas as categorias de risco. A FACED revelou uma discriminação insuficiente quanto aos internamentos (AUC agrupada 0,65, IC 95% 0,63 a 0,67) com uma sensibilidade reduzida de 16% e não previu consistentemente o risco futuro de exacerbações, a QdV e os sintomas respiratórios. Não se observou qualquer associação à FACED e à prova dos 6 minutos de marcha (6MWD) ou ao declínio da função pulmonar.

Conclusão O BSI prevê com precisão a mortalidade, os internamentos, as exacerbações, a QdV, os sintomas respiratórios, a 6MWD e o declínio da função pulmonar na bronquiectasia, proporcionando uma avaliação clinicamente relevante da gravidade da doença.

INTRODUÇÃO

A bronquiectasia é uma doença multidimensional heterogénea e mal compreendida, sendo que dados obtidos recentemente no Reino Unido e na Alemanha demonstram um aumento das taxas de prevalência e de hospitalização.¹⁻³ A sua gestão apresenta dificuldades, uma vez que não existem terapêuticas aprovadas. Considerando que a maioria dos tratamentos disponíveis se baseia em antibióticos, é importante que os programas de gestão do uso de antibióticos visem tratamen-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Comparativamente, qual a capacidade de previsão e a utilidade clínica das duas ferramentas de avaliação da gravidade específicas da doença, recentemente desenvolvidas para a bronquiectasia – o Índice de Gravidade da Bronquiectasia (BSI, *Bronchiectasis Severity Index*) e a classificação FACED – na avaliação das evoluções clinicamente relevantes da doença?

Que conclusão foi alcançada?

► Este estudo com 1612 doentes em sete coortes europeias demonstra que ambas as ferramentas preveem com precisão a mortalidade na bronquiectasia, mas que o BSI é superior à FACED na previsão de diversas evoluções clinicamente úteis, incluindo internamentos, exacerbações, qualidade de vida, sintomas respiratórios, capacidade de exercício e declínio da função pulmonar.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo demonstra que o BSI proporciona uma avaliação precisa da gravidade da doença, permitindo uma tomada de decisões «no mundo real» no que toca à identificação de doentes de alto risco que poderão beneficiar de um tratamento agressivo e doentes de baixo risco que poderão ser submetidos a um seguimento não especializado ou a regimes de tratamento mais simples.

tos destinados a doentes com risco grave de complicações e evitar o sobre-tratamento de doentes ligeiros com risco futuro reduzido.⁴⁻⁶

Foram desenvolvidos dois índices de prognóstico específicos da bronquiectasia, a fim de auxiliar a tomada de decisões: o Índice de Gravidade da Bronquiectasia (BSI, *Bronchiectasis Severity Index*) e a classificação FACED.^{7,8} Ambos atribuem pontos segundo a idade, o valor do FEV1 % previsto, a presença de colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, a extensão radiológica e o tipo de bronquiectasia e o grau de dispneia. O BSI considera igualmente o índice de massa corporal, a frequência de exacerbações, interna-

Para citar: MacDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al Thorax 2016;71:1110-1118.

mentos anteriores por exacerbação grave e colonização crónica com outras bactérias que não *P. aeruginosa*. Ambos os sistemas de classificação categorizam os doentes em grupos de risco baixo, moderado e elevado, recorrendo a limiares diferentes. O BSI foi derivado de um estudo de grande dimensão realizado no Reino Unido, baseado em Edimburgo, e foi posteriormente validado em quatro coortes internacionais.⁷ A classificação FACED foi derivada de um estudo prospetivo espanhol e foi recentemente alvo de uma avaliação independente numa coorte com um só centro no Reino Unido, composta por 74 doentes, para previsão da mortalidade a longo prazo.^{8,9} A FACED foi desenvolvida especificamente para prever a mortalidade, ao passo que o BSI foi desenvolvido para prever a mortalidade, as exacerbações graves, a frequência das exacerbações e a qualidade de vida (QdV).

Os dados atualmente disponíveis sugerem que ambas as classificações conseguem prever a mortalidade futura na bronquiectasia. Todavia, a bronquiectasia não é uma doença cujo impacto se meça essencialmente em termos de mortalidade. Evoluções clínicas que não a mortalidade assumirão provavelmente maior importância no que toca às prioridades dos doentes, à tomada de decisões, à utilização de cuidados de saúde e aos custos socioeconómicos.^{2,3} Os médicos enfrentam dois grandes desafios na gestão da bronquiectasia: (1) identificar os doentes com uma elevada carga de sintomas ou com risco de exacerbações frequentes ou rápido declínio da função pulmonar que possam beneficiar de um tratamento agressivo e (2) identificar os doentes de baixo risco que poderão adequar-se a um seguimento não especializado ou a regimes de tratamento mais simples. Não foi desenvolvida qualquer terapêutica que permita reduzir a mortalidade na bronquiectasia, mas as terapêuticas atuais e em desenvolvimento foram concebidas para melhorar a QdV, reduzir os sintomas, reduzir as exacerbações e retardar a progressão da doença.^{4-6 10-13} Por conseguinte, para o desenho de ensaios clínicos e para a subsequente tomada de decisões «no mundo real», estas são evoluções chave a identificar.¹³ O conceito de bronquiectasia «grave» deverá assim refletir os doentes com uma QdV deficitária, sintomas graves, exacerbações frequentes e doença progressiva.

São limitados os dados publicados sobre preditores das evoluções clínicas na bronquiectasia, além da mortalidade. Este estudo pretendeu avaliar a capacidade de previsão das duas ferramentas concebidas para a bronquiectasia, o BSI e a classificação FACED, no âmbito da avaliação de evoluções clinicamente relevantes da doença em sete coortes europeias.

MÉTODOS

População do estudo

Contribuíram para o estudo sete centros europeus participantes do projeto de registo europeu da bronquiectasia. Foram anteriormente publicadas descrições pormenorizadas destas coortes.^{7 14-19} Todas as coortes utilizavam um protocolo normalizado e forneciam dados sob a forma de um caderno de registo de dados normalizado. Os critérios de inclusão consistiam em doentes adultos consecutivos com diagnóstico confirmado por TC de alta resolução e antecedentes clínicos consistentes com bronquiectasia. Os doentes eram excluídos se apresentassem malignidade ativa, fibrose quística ou diagnóstico primário de fibrose/sarcoidose pulmonar com bronquiectasia de tração secundária. Os doentes foram avaliados e geridos de acordo com um protocolo normalizado baseado nas *guidelines* da *British Thoracic Society* (BTS).¹³ Obteve-se a aprovação ética da Comissão de Ética da Investigação de cada centro. Para garantir a independência estatística, as coortes de derivação das classificações BSI e FACED não foram consideradas para inclusão na presente análise.^{7,8}

Avaliações clínicas e cálculo de classificações de gravidade

Os doentes foram seguidos através de avaliações em regime de ambulatório. A etiologia subjacente da bronquiectasia foi determinada segundo os testes recomendados nas *guidelines* da BTS.¹³

As classificações BSI e FACED foram calculadas recorrendo a dados disponíveis no início do estudo, conforme descrito.^{7,8} Os doentes foram classificados segundo os pontos de corte (*cut-offs*) de gravidade descritos em publicações originais, como ligeiros, moderados ou graves.

Endpoints do estudo

Mortalidade

Recolheram-se dados sobre mortalidade por qualquer causa durante até 5 anos, de acordo com os períodos de seguimento das coortes de derivação originais do BSI e do FACED.

Exacerbações

Uma exacerbação foi definida como a necessidade de antibióticos na presença de um ou mais sintomas de aumento da tosse, aumento do volume de expectoração, agravamento da purulência da expectoração, maior fadiga/mal-estar, febre e hemoptise.^{13 14} As exacerbações foram registadas durante 12 meses após o cálculo da classificação de gravidade.

Hospitalização por exacerbações graves

As exacerbações graves foram definidas, de acordo com as *guidelines* da BTS, como hospitalizações não programadas ou consultas de urgência devido a exacerbações ou complicações, conforme registadas nos processos clínicos dos doentes e verificadas em bases de dados administrativas.¹³ Os internamentos foram registados até 5 anos de seguimento após o cálculo da classificação.

Declínio do FEV₁ % previsto

Analisada durante até 4 anos de seguimento.

QdV

Avaliada usando o questionário de avaliação da QdV na Bronquiectasia (QoL-B, *QoL Bronchiectasis Questionnaire*) (V.3.1) e o questionário de avaliação da função respiratória de St. George (SGRQ, *St Georges Respiratory Questionnaire*), com diferenças mínimas clinicamente importantes (DMCI) de 8 e 4 pontos, respetivamente.^{20 21}

Sintomas e função

Os sintomas de tosse foram avaliados com o questionário de Leicester de avaliação da tosse (LCQ, *Leicester Cough Questionnaire*) (DMCI de 1,3 unidades).²² A capacidade de exercício foi avaliada com a prova dos 6 minutos de marcha (6MWD, *6 min walking distance*), com uma DMCI de 84 m.²³

Definição da validade

A validade de cada sistema de classificação foi avaliada em termos de discriminação (grau de diferenciação entre os grupos) e de calibração (grau de desempenho das classificações conforme previsto em diferentes sistemas de saúde). São necessárias uma boa discriminação e uma boa calibração para considerar que uma classificação é válida.

No que toca à mortalidade e às hospitalizações, um sistema de classificação era considerado válido se a área sob a curva recetor-operador característica (AUC, *area under the curve*) fosse superior a 0,7. Um valor >0,7 é geralmente considerado clinicamente útil, pelo que foi escolhido como ponto de corte para uma previsão válida.^{7,8} A AUC avalia a discriminação. Uma vez que a mortalidade foi o *endpoint* em ambos os estudos de derivação do BSI e da FACED, avaliámos igualmente a calibração comparativamente com a derivação original. As classificações eram consideradas válidas se não existisse uma diferença estatisticamente significativa entre as taxas agrupadas de acontecimentos nas coortes de validação e taxa prevista de acontecimentos originais.²⁴ No que toca às classificações de QdV e dos sintomas, considerava-se que eram válidas quando as diferenças entre os três grupos eram superiores às DMCI relatadas.²⁰⁻²³

Análise estatística

Recorreu-se a estatísticas descritivas simples para comparar os dados do início do estudo segundo a distribuição dos dados. Compararam-se as diferenças médias com o teste t (ou mediante análise de variância [ANOVA], para mais de dois grupos) e as medianas utilizando o teste U de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal-Wallis, consoante o mais adequado. Utilizou-se a AUC para análise da discriminação e as diferenças entre os valores de AUC foram comparadas com o método de DeLong *et al.*²⁵ Para análise da calibração, calcularam-se as OR e os IC de 95%, comparando as taxas de acontecimentos das coortes de validação com as das coortes de derivação originais. As exacerbações e os internamentos durante o seguimento foram avaliados por análise de regressão de Poisson, sendo os dados apresentados sob a forma de *rate ratio* (RR) com IC de 95%.

As estimativas de efeito foram agrupadas mediante uma meta-análise de efeitos aleatórios, a fim de verificar a discriminação e a calibração globais. Avaliou-se a heterogeneidade estatística entre as coortes utilizando o teste I² de Higgins.

As análises foram efetuadas com o SPSS (V.21) for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EUA), o Graph Pad Prism V.6 (Graph Pad Software, San Diego, Califórnia, EUA) e o Metadisc (V.1.4; Hospital Universitario Ramon y Cajal, Espanha).

RESULTADOS

Características no início do estudo

Foram incluídas sete coortes internacionais, compostas por 1612 doentes. O Quadro 1 apresenta as características de cada coorte. As coortes eram heterogêneas, dado que haviam sido derivadas de diferentes sistemas de saúde. Contudo, em todas as coortes verificava-se uma predominância do sexo feminino. A taxa anual média de exacerbações era de 1 a 3 por ano. As coortes foram classificadas essencialmente como bronquiectasia moderada a grave com base em classificações médias do BSI (6,0-9,7); pelo contrário, a maioria foi considerada bronquiectasia ligeira de acordo com a classificação FACED (média 1,5-2,3). Estavam disponíveis dados sobre mortalidade, hospitalizações e exacerbações em todas as sete coortes. Estavam disponíveis dados adicionais para o declínio da função pulmonar, a prova dos 6 minutos de marcha, a QdV e a LCQ de duas coortes (Dundee e Monza), em que se incluíam 744 doentes.

Mortalidade

O Quadro 2 apresenta as evoluções clínicas em cada uma das coortes. Registou-se uma diferença clara na avaliação das classificações, sendo que o BSI identificou 16,7%-38,9% dos doentes como sendo de baixo risco, comparativamente com 52,6%-72% na avaliação com o FACED. Um número muito superior de doentes foi identificado como tendo bronquiectasia grave com o BSI (21,2%-63,5%), comparativamente com 3,6%-13,2% com o FACED.

Não se registaram mortes no grupo de baixo risco segundo o BSI nas coortes de Newcastle, Monza, Atenas e Voivodina e verificaram-se apenas 11 mortes nos grupos de baixo risco a nível global (2,4%), comparativamente com 57 mortes no grupo de bronquiectasia «ligeira» de acordo com a FACED (5,6%). As taxas de mortalidade foram mais elevadas nos doentes classificados como graves com a FACED (35,1%), comparativamente com o BSI (21,6%) (Quadro 2).

As classificações apresentavam características muito diferentes na identificação dos doentes com elevado risco de morte. A classificação FACED apresentava uma sensibilidade reduzida, de 5% a 56%, com uma sensibilidade acumulada de 28% (22%-36%), com base numa meta-análise de todas as sete coortes. Pelo contrário, o BSI foi mais sensível (de 40% a 100%, valor agrupado 65% [57%-71%]), mas menos específico (41%-83%, valor agrupado 70% [66%-72%]) do que a FACED 93% (92%-95%).

Comparando as classificações de AUC quanto à mortalidade, o BSI apresentou uma AUC numericamente mais elevada nas coortes de Dundee, Galway, Monza, Atenas, Newcastle e Voivodina; a classificação FACED apresentou uma AUC numericamente superior em Leuven. A única diferença estatisticamente significativa foi uma AUC superior com o BSI na coorte de Newcastle. Todos os valores de AUC com o BSI eram superiores a 0,7 e seis valores de AUC eram superiores a 0,7 com a FACED, o que sugere que ambas as classificações são válidas no que toca à discriminação da mortalidade (Quadro 3).

Na análise da calibração, ambas as classificações estavam bem calibradas para a identificação de doentes com baixo risco de morte. Contudo, na identificação de doentes graves, a classificação FACED não conseguiu a calibração com uma OR agrupada de 0,33 (0,23 a 0,48, $p < 0,0001$), o que sugere que a verdadeira taxa de mortalidade é 70% inferior à prevista pela FACED. O quadro suplementar *online* S5(a) e (b) apresenta uma meta-análise de todos os dados disponíveis de mortalidade, incluindo um estudo de validação anteriormente publicado por Ellis *et al.*⁹.

Quadro 1 Características das coortes incluídas

Características	Dundee, Escócia	Galway, Irlanda	Monza, Itália	Leuven, Bélgica	Atenas, Grécia	Newcastle, Inglaterra	Voivodina, Sérvia
N	494	280	250	190	159	126	113
Datas dos estudos	2011-2015	2008-2015	2011-2015	2006-2012	2010-2015	2009-2013	2010-2015
Idade, média (DP)	65,3 (12,9)	60,5 (14,6)	65,1 (12,2)	66,4 (16,0)	59,3 (16,2)	59,1 (14,5)	62 (13,0)
Sexo feminino, n (%)	300 (60,7)	188 (67,1)	147 (58,8)	97 (51,0)	101 (64,0)	75 (59,5)	80 (70,8)
FEV ₁ % previsto, média (DP)	71,6 (24,7)	80,3 (25,9)	79,2 (27,5)	69,3 (25,3)	70,1 (24,9)	64 (26,9)	64,8 (26,2)
IMC, média (DP)	25,9 (5m2)	27,1 (5,6)	23,7 (4,4)	23,9 (4,3)	24,6 (3,4)	26,2 (5,1)	25,1 (4,9)
Colonização por <i>Pseudomonas</i> , n (%)	63 (12,8)	39 (13,9)	54 (21,6)	16 (8,4)	58 (36,5)	13 (10,3)	1 (1%)
Classificação de Reiff, média (DP)	4,4 (3,0)	3,4 (3,0)	5,5 (2,7)	4,5 (1,3)	4,8 (2,5)	2,8 (1,4)	4,7 (2,4)
Classificação MRC para a dispneia, média (DP)	2,3 (1,1)	2,0 (1,0)	2,0 (1,3)	2,3 (1,2)	2,4 (1,5)	2,5 (1,1)	2,5 (1,4)
Exacerbações/ano, média (DP)	2,1 (2,6)	2,9 (1,3)	1,9 (2,0)	1,9 (2,1)	2,4 (1,5)	3,4 (1,7)	1 (1,25)
OTLP, n (%)	8 (1,6)	9 (3,2)	35 (14,0)	10 (5,3)	26 (16,4)	0 (0)	12 (10,6%)
Hospitalizações anteriores, n (%)	118 (23,9)	62 (22,1)	34 (13,6)	55 (28,9)	83 (52,2)	75 (59,5)	15 (13,3%)
BSI, média (DP)	7,4 (4,4)	6,8 (4,5)	7,3 (4,1)	7,6 (4,6)	9,1 (5,4)	9,7 (4,9)	6,0 (3,7)
FACED, média (DP)	2,1 (1,6)	1,5 (1,5)	2,3 (1,6)	1,9 (0,9)	2,1 (1,8)	1,6 (1,6)	2,3 (1,6)
Endpoints avaliados	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações Sintomas Qualidade de vida Declínio do FEV ₁	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações Sintomas Qualidade de vida Declínio do FEV ₁	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações	Mortalidade Hospitalizações Exacerbações
Tempo de seguimento para mortalidade, anos	4	5	4	5	5	4	5

IMC, índice de massa corporal; BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia (*Bronchiectasis Severity Index*); OTLP, oxigenoterapia a longo prazo; MRC, Medical Research Council.

Quadro 1 Distribuição global de doentes, número de mortes e número de internamentos devido a exacerbações nos grupos de doença ligeira, moderada e grave nas sete coortes

	N.º de doentes por grupo			Mortalidade			Internamentos		
	Ligeiros, n (%)	Moderados, n (%)	Graves, n (%)	Ligeiros, n (%)	Moderados, n (%)	Graves, n (%)	Ligeiros, n (%)	Moderados, n (%)	Graves, n (%)
Dundee, Escócia (n=494)									
BSI	136 (27,5)	211 (42,7)	147 (29,8)	1 (0,7)	13 (6,2)	28 (19,0)	3 (2,2)	24 (11,4)	75 (51,0)
FACED	303 (61,3)	145 (29,4)	46 (9,3)	12 (4,0)	15 (10,3)	15 (32,6)	44 (14,5)	45 (31,0)	13 (28,3)
Galway, Irlanda (n=280)									
BSI	109 (38,9)	92 (32,9)	79 (28,2)	8 (7,3)	11 (12,0)	25 (31,6)	2 (1,8)	6 (6,5)	30 (38,0)
FACED	217 (77,5)	53 (18,9)	10 (3,6)	23 (10,6)	19 (35,8)	2 (20,00)	18 (8,3)	15 (28,3)	5 (50,0)
Monza, Itália (n=250)									
BSI	67 (26,8)	104 (41,6)	79 (31,6)	0 (0)	3 (2,9)	11 (13,9)	10 (14,9)	27 (25,9)	55 (69,6)
FACED	135 (54,0)	88 (35,2)	27 (10,8)	3 (2,2)	4 (4,5)	7 (25,9)	40 (29,6)	34 (38,6)	18 (66,7)
Leuven, Bélgica (n=190)									
BSI	51 (26,8)	63 (33,2)	76 (40,0)	2 (3,9)	16 (25,4)	26 (34,2)	6 (11,8)	18 (28,6)	34 (44,7)
FACED	100 (52,6)	65 (34,2)	25 (13,2)	9 (9,0)	19 (29,2)	16 (64,0)	23 (23,0)	22 (33,8)	13 (52,0)
Atenas, Grécia (n=159)									
BSI	36 (22,6)	43 (27,0)	80 (50,3)	0 (0)	0 (0)	9 (11,3)	1 (2,8)	7 (16,3)	27 (33,8)
FACED	104 (65,4)	35 (22,0)	20 (12,6)	0 (0)	4 (11,4)	5 (25,0)	17 (16,3)	9 (25,7)	9 (45,0)
Newcastle, Inglaterra (n=126)									
BSI	21 (16,7)	25 (19,8)	80 (63,5)	0 (0)	1 (4,0)	15 (18,8)	0 (0)	5 (20,0)	52 (65,0)
FACED	91 (72,2)	27 (21,4)	8 (6,3)	6 (6,6)	7 (25,9)	3 (27,5)	37 (40,7)	15 (55,6)	5 (62,5)
Voivodina, Sérvia (n=113)									
BSI	41 (36,3)	48 (42,5)	24 (21,2)	0 (0)	12 (25,0)	8 (33,3)	0 (0)	1 (2,1)	12 (50)
FACED	60 (53,1)	44 (38,9)	9 (8,0)	4 (6,7)	13 (29,5)	3 (33,3)	2 (3,3)	10 (22,7)	1 (11,1)
Total (n=1612)									
BSI	461 (28,6)	586 (36,4)	565 (35,1)	11 (2,4)	56 (9,5)	122 (21,6)	22 (4,8)	88 (15,0)	285 (49,6)
FACED	1010 (62,7)	457 (28,3)	145 (9,0)	57 (5,6)	81 (17,7)	51 (35,1)	181 (17,9)	150 (32,8)	64 (44,1)

BSI, Índice de Gravidade da Bronchiectasia (*Bronchiectasis Severity Index*).

Internamentos

O BSI foi aparentemente superior à FACED no que toca à previsão dos internamentos. As taxas de hospitalização em doentes ligeiros segundo o BSI foram de 0%-14,9% e aumentaram proporcionalmente nos grupos de risco ligeiros, moderados e graves. As taxas de hospitalização eram muito mais variáveis para os doentes «ligeiros» segundo a FACED, com taxas de 3,3% a 40,7% e, nas coortes de Dundee e Voivodina, verificou-se uma percentagem paradoxalmente mais elevada de internamentos no grupo de doentes «moderados» comparativamente com os doentes «graves».

Comparando os valores da AUC quanto às hospitalizações, o BSI revelou uma superioridade estatisticamente significativa em seis de sete coortes, quando analisadas individualmente. A FACED conseguiu prever os internamentos apenas na coorte de Galway, utilizando o ponto de corte de 0,7 para uma discriminação válida.

O Quadro 4 apresenta as taxas de internamentos comparando os grupos de doentes ligeiros e graves com o grupo de doentes moderados, para cada classificação de gravidade. Há a realçar que a RR dos doentes de baixo risco com o BSI foi numericamente inferior à da FACED em todas as sete coortes. De modo idêntico, a RR de hospitalizações no grupo de doentes graves foi numericamente superior em cinco de sete coortes.

Exacerbações

As taxas de exacerbações apresentaram uma forte relação com as classificações de gravidade clínica. Utilizando a regressão de Poisson, os doentes de baixo risco, conforme determinados pelo BSI, apresentaram menos exacerbações em todas as coortes e as diferenças foram estatisticamente significativas em quatro de sete coortes (Quadro 5). Os doentes graves segundo o BSI apresentaram significativamente mais exacerbações do que o grupo de doentes moderados, em todas as coortes. Pelo contrário, a FACED foi menos consistente na previsão das exacerbações. Paradoxalmente, observámos um número superior de exacerbações no grupo de doentes moderados vs. graves com a FACED nas coortes de Newcastle e Voivodina, ao passo que os doentes «ligeiros» apresentaram um número maior de exacerbações do que os doentes moderados nas coortes de Monza e Atenas, o que sugere que a classificação FACED

não identificou de forma fiável os doentes com elevado risco de exacerbações. As diferenças entre os grupos de doentes ligeiros e moderados segundo a FACED foram estatisticamente significativas em apenas duas de sete coortes (Galway e Voivodina) e as diferenças entre os grupos de doentes moderados e graves foram estatisticamente significativas em quatro de sete coortes. Na análise agrupada, as diferenças entre os grupos de doentes ligeiros e moderados com a FACED não foram estatisticamente significativas, ao passo que as diferenças globais entre os grupos de doentes graves e moderados foram significativas (Quadro 5).

Questionário QoL-B

Estavam disponíveis dados de QdV e de sintomas em duas coortes (744 doentes), os quais foram agrupados para análise. Utilizando o QoL-B, observaram-se diferenças estatisticamente significativas quanto aos domínios dos sintomas respiratórios, do funcionamento físico e do desempenho de papéis entre os grupos de doentes ligeiros/moderados e moderados/graves, utilizando o BSI. Todas as diferenças eram superiores à DMCI (Quadro 6).

Observaram-se também diferenças significativas no BSI no que toca aos domínios de vitalidade tanto nos grupos de doentes ligeiros/moderados como moderados/graves, mas com níveis inferiores à DMCI. As perceções de saúde não eram significativamente diferentes entre os grupos de doentes ligeiros/moderados, mas eram estatística e clinicamente diferentes entre os grupos de doentes moderados/graves.

A FACED demonstrou uma menor discriminação no que toca aos domínios do QoL-B. Registaram-se diferenças estatística e clinicamente significativas entre os grupos de doentes ligeiros/moderados com a FACED quanto ao funcionamento físico (Quadro 4), mas a única outra diferença superior à DMCI dizia respeito ao desempenho de papéis.

Observaram-se dados similares para o SGRQ (Figura 1). As diferenças entre os grupos de doentes ligeiros, moderados e graves com o BSI eram significativas ($p < 0,0001$), com uma diferença de 11 pontos entre os grupos de doentes ligeiros/moderados e 12 pontos entre os grupos de doentes moderados/graves,

Quadro 3 Valores da área sob a curva característica recetor-operador para mortalidade e internamentos em sete coortes europeias

Coorte	Classificações	AUC mortalidade	AUC internamentos
Dundee, Escócia (n=494)	BSI	0,78 (0,71 a 0,85)	0,84 (0,80 a 0,88)*
	FACED	0,76 (0,70 a 0,83)	0,68 (0,63 a 0,73)
Galway, Irlanda (n=280)	BSI	0,73 (0,64 a 0,81)	0,87 (0,80 a 0,93)
	FACED	0,71 (0,62 a 0,80)	0,79 (0,73 a 0,86)
Monza, Itália (n=250)	BSI	0,86 (0,75 a 0,96)	0,79 (0,73 a 0,85)*
	FACED	0,77 (0,64 a 0,90)	0,62 (0,55 a 0,70)
Leuven, Bélgica (n=190)	BSI	0,73 (0,65 a 0,81)	0,71 (0,63 a 0,78)
	FACED	0,78 (0,70 a 0,86)	0,65 (0,57 a 0,74)
Atenas, Grécia (n=159)	BSI	0,93 (0,87 a 0,98)	0,76 (0,67 a 0,84)*
	FACED	0,87 (0,80 a 0,94)	0,62 (0,51 a 0,74)
Newcastle, Inglaterra (n=126)	BSI	0,82 (0,73 a 0,91)*	0,80 (0,72 a 0,87)*
	FACED	0,68 (0,52 a 0,84)	0,56 (0,46 a 0,66)
Voivodina, Sérvia (n=113)	BSI	0,75 (0,65 a 0,85)	0,97 (0,93 a 1,00)*
	FACED	0,74 (0,64 a 0,85)	0,69 (0,58 a 0,81)
Coorte em comum (n=1612)	BSI	0,76 (0,74 a 0,78)	0,82 (0,78 a 0,84)*
	FACED	0,76 (0,74 a 0,78)	0,65 (0,63 a 0,67)

*Indica $p < 0,05$ comparativamente com o FACED. BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia (*Bronchiectasis Severity Index*).

ambos acima da DMCI de quatro pontos. Registou-se uma diferença de 10 pontos entre os grupos de doentes ligeiros/moderados com a FACED ($p < 0,0001$), mas nenhuma diferença entre os grupos de doentes moderados/graves, $p = 0,9$. Validámos ainda estes achados no único outro estudo de validação publicado, no Royal Brompton Hospital (76 doentes).⁹ Nesta coorte, observaram-se diferenças claras entre os grupos do BSI no que toca à classificação SGRQ, com diferenças médias de 9 e 11 pontos ao comparar os doentes ligeiros/moderados com os moderados/graves, respetivamente ($p = 0,003$). Pelo contrário, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com a FACED e a diferença inter-grupos para os doentes moderados/graves foi inferior à DMCI, $p = 0,2$ (ver figura suplementar online S1).

Sintomas e função

À semelhança do referido anteriormente, estavam disponíveis dados de sintomas e funcionais para apenas duas coortes (744 doentes). A gravidade da tosse, avaliada pelo LCQ, era diferente entre os grupos do BSI ($p < 0,0001$ por ANOVA), com diferenças médias de 1,5 e 1,4 inter-grupos, ambas acima da DMCI indicada de 1,3.

Registou-se uma diferença significativa entre os grupos de doentes ligeiros e moderados com a FACED, mas não alcançou a DMCI (diferença média 1,1, $p = 0,005$); não se observou qualquer diferença entre os grupos de doentes moderados e graves (diferença média 0,26, $p = 0,7$).

Estavam disponíveis dados de 6 MWD para 471 doentes. As diferenças inter-grupos para a 6 MWD com o BSI foram de 115 metros (ligeiros/moderados) e 83 metros (moderados/graves), sendo que esta última não conseguiu por pouco alcançar a DMCI. Com a FACED, as diferenças foram de 53 metros (ligeiros/moderados) e 21 metros (moderados/graves), sendo que nenhuma foi estatisticamente significativa nem excedeu a DMCI ($p = 0,2$).

Observou-se uma associação débil, mas estatisticamente significativa, entre o BSI e o declínio anual do FEV1 (Figura 1), impulsionada por uma taxa mais elevada de declínio no grupo de doentes graves, uma vez que não se observou qualquer diferença entre os grupos de doentes ligeiros e moderados ($p = 0,7$). A FACED não previu o declínio da função pulmonar, sendo que a taxa de declínio mais baixa foi observada no grupo de doentes moderados.

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro estudo multicêntrico que avalia criticamente se os índices de prognóstico conseguem prever evoluções clinicamente significativas além de apenas a mortalidade. Caso se pretenda utilizar ferramentas de avaliação da gravidade da bronquiectasia na prática clínica, como orientação para um escalonamento da terapêutica, estas deverão prever as evoluções clínicas relevantes para estas decisões.¹³ Este estudo prospetivo observacional internacional sugere que o BSI é superior à FACED no que toca à previsão de evoluções clinicamente importantes relacionadas com a doença, incluindo internamentos, exacerbações, QdV, sintomas respiratórios, 6 MWD e declínio da função pulmonar na bronquiectasia.

O *endpoint* primário na maioria dos ensaios interventivos para a bronquiectasia foram as exacerbações ou a QdV; estas são também consideradas os ativadores mais importantes de alterações ao tratamento.^{4-6,13} Com base na nossa análise, o BSI estratificou consistentemente os doentes como tendo um risco baixo, moderado ou elevado de exacerbações com necessidade de hospitalização, ao passo que se registam menos diferenças entre os grupos de risco com a FACED no que toca às exacerbações. Além do mais, a FACED apresentou uma capacidade global muito deficiente de prever as hospitalizações, com classificações de AUC inferiores a 0,7 em seis de sete coortes incluídas. Não será possivelmente surpreendente que a FACED preveja deficientemente as exacerbações, uma vez que, embora os fatores de risco das exacerbações na bronquiectasia não tenham sido bem definidos, dados relativos à DPOC revelam que o mais forte preditor de exacerbações futuras são os antecedentes de exacerbações, aplicando-se pontualmente o mesmo à bronquiectasia.^{26,27}

Quadro 4 Dados da meta-análise de hospitalizações. RR de hospitalizações por exacerbações graves durante o seguimento segundo diferentes classificações de gravidade

Coorte	Classificações	RR - ligeiros	RR - moderados	RR - graves
Dundee, Escócia (n=494)	BSI	0,19 (0,06 a 0,64)*	1,00 (referência)	4,46 (2,82 a 7,07)*
	FACED	0,47 (0,31 a 0,71)*	1,00 (referência)	0,91 (0,49 a 1,69)
Galway, Irlanda (n=280)	BSI	0,28 (0,06 a 1,39)	1,00 (referência)	5,82 (2,42 a 14,0)*
	FACED	0,29 (0,15 a 0,58)*	1,00 (referência)	1,77 (0,64 a 4,86)
Monza, Itália (n=250)	BSI	0,50 (0,26 a 0,97)*	1,00 (referência)	4,45 (3,08 a 6,42)*
	FACED	0,75 (0,52 a 1,08)	1,00 (referência)	3,69 (2,55 a 5,34)*
Leuven, Bélgica (n=190)	BSI	0,56 (0,29 a 1,30)	1,00 (referência)	1,68 (0,93 a 3,04)
	FACED	0,68 (0,38 a 1,22)	1,00 (referência)	1,54 (0,77 a 3,05)
Atenas, Grécia (n=159)	BSI	0,17 (0,02 a 1,39)	1,00 (referência)	2,07 (0,90 a 4,76)
	FACED	0,64 (0,28 a 1,43)	1,00 (referência)	1,75 (0,70 a 4,41)
Newcastle, Inglaterra (n=126)	BSI	0 (sem eventos)*	1,00 (referência)	3,25 (1,30 a 8,14)*
	FACED	0,75 (0,40 a 1,41)	1,00 (referência)	1,18 (0,47 a 2,95)
Voivodina, Sérvia (n=113)	BSI	0 (sem eventos)*	1,00 (referência)	24,5 (3,2 a 188,4)*
	FACED	0,15 (0,03 a 0,67)*	1,00 (referência)	0,49 (0,06 a 3,82)
Coorte em comum (n=1612)	BSI	0,41 (0,27 a 0,62)*	1,00 (referência)	3,71 (2,95 a 4,66)*
	FACED	0,55 (0,41 a 0,75)*	1,00 (referência)	1,58 (0,92 a 2,71)

*Indica uma significância estatística com $p < 0,05$. Os dados agrupados foram obtidos através de uma meta-análise de efeitos aleatórios. BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia; RR, *rate ratio*.

Quadro 5 DRR de exacerbações durante o seguimento segundo diferentes classificações de gravidade

Coorte	Classificações	RR - ligeiros	RR - moderados	RR - graves
Dundee, Escócia (n=494)	BSI	0,66 (0,53 a 0,82)*	1,00 (referência)	2,14 (1,84 a 2,50)*
	FACED	0,91 (0,77 a 1,06)	1,00 (referência)	1,44 (1,15 a 1,80)*
Galway, Irlanda (n=280)	BSI	0,70 (0,55 a 0,88)	1,00 (referência)	1,44 (1,16 a 1,78)*
	FACED	0,74 (0,59 a 0,92)*	1,00 (referência)	1,25 (0,82 a 1,92)
Monza, Itália (n=250)	BSI	0,76 (0,59 a 0,99)*	1,00 (referência)	1,38 (1,11 a 1,70)*
	FACED	1,06 (0,86 a 1,31)	1,00 (referência)	1,64 (1,24 a 2,17)*
Leuven, Bélgica (n=190)	BSI	0,78 (0,52 a 1,18)	1,00 (referência)	2,08 (1,52 a 2,84)*
	FACED	0,86 (0,64 a 1,14)	1,00 (referência)	1,51 (1,05 a 2,16)*
Atenas, Grécia (n=159)	BSI	0,67 (0,34 a 1,33)	1,00 (referência)	1,92 (1,21 a 3,04)*
	FACED	1,20 (0,73 a 1,96)	1,00 (referência)	2,36 (1,33 a 4,21)*
Newcastle, Inglaterra (n=126)	BSI	0,47 (0,32 a 0,71)*	1,00 (referência)	1,29 (1,02 a 1,65)*
	FACED	0,81 (0,63 a 1,04)	1,00 (referência)	0,95 (0,64 a 1,41)
Voivodina, Sérvia (n=113)	BSI	0,14 (0,05 a 0,38)*	1,00 (referência)	2,61 (1,69 a 4,04)*
	FACED	0,22 (0,13 a 0,37)*	1,00 (referência)	0,93 (0,49 a 1,77)
Coorte em comum (n=1612)	BSI	0,63 (0,52 a 0,78)*	1,00 (referência)	1,73 (1,42 a 2,12)*
	FACED	0,78 (0,60 a 1,01)	1,00 (referência)	1,40 (1,16 a 1,68)*

*Indica uma significância estatística com $p < 0,05$. Os dados agrupados foram obtidos através de uma meta-análise de efeitos aleatórios. BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia; RR, *rate ratio*.

Quadro 6 Domínios do Questionário QoL-B

	Diferença média (ligeiros vs. moderados)	Valor de p	Diferença média (moderados vs. graves)	Valor de p
Sintomas respiratórios (DMCI=8)				
BSI	-10,4 (3,0)	0,0006	-8,8 (2,6)	0,009
FACED	-6,3 (2,5)	0,01	-2,9 (3,4)	0,4
Funcionamento físico (DMCI=10)				
BSI	-14,8 (4,8)	0,002	-20,7 (3,9)	<0,0001
FACED	-20,1 (3,7)	<0,0001	-4,5 (4,6)	0,3
Vitalidade (DMCI=10)				
BSI	-7,4 (3,2)	0,02	-6,8 (2,9)	0,02
FACED	-7,5 (2,6)	0,005	-2,2 (3,6)	0,5
Desempenho de papéis (DMCI=8)				
BSI	-11,1 (4,0)	0,006	-13,9 (3,5)	0,0001
FACED	-12,6 (2,2)	<0,0001	-8,8 (4,0)	0,03
Perceções de saúde (DMCI=8)				
BSI	-3,5 (3,5)	0,3	-8,6 (2,9)	0,003
FACED	-7,7 (2,7)	0,005	5,2 (4,0)	0,2
Funcionamento emocional (DMCI=7)				
BSI	-5,0 (3,3)	0,1	-6,1 (3,2)	0,5
FACED	-2,2 (2,9)	0,5	-1,2 (4,0)	0,8
Funcionamento social (DMCI=9)				
BSI	-5,0 (4,0)	0,2	-7,7 (3,7)	0,03
FACED	-7,6 (3,2)	0,02	1,6 (4,8)	0,7
Carga de tratamento (DMCI=9)				
BSI	-6,6 (4,9)	0,2	-5,8 (3,7)	0,1
FACED	-3,6 (3,6)	0,3	-2,2 (4,6)	0,6

Os valores mostram a diferença média com DP para as diferenças inter-grupos. As diferenças estatisticamente significativas e superiores à DMCI são apresentadas a negrito. BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia (*Bronchiectasis Severity Index*); QoL-B, qualidade de vida na bronquiectasia; DMCI, diferença mínima clinicamente importante.

O BSI integra os antecedentes de exacerbações ligeiras e graves, ao contrário da FACED.

O BSI foi igualmente uma ferramenta válida de previsão dos sintomas respiratórios e do funcionamento físico, utilizando o QoL-B, além de ter superado os testes de validade contra o SGRQ, a 6 MWD e o LCQ. Este resultado é consistente com vários estudos publicados nos últimos 18 meses, em que o BSI apresentou uma correlação com o SGRQ, o teste de avaliação da DPOC (outra medida dos sintomas), a sensibilidade da tosse à capsaicina, a oscilometria de impulso, a 6 MWD e a atividade medida com acelerómetros.²⁸⁻³¹ Por fim, Dente *et al*³² publicaram uma associação significativa entre o BSI e a inflamação neutrofílica da expetoração, ao passo que a FACED não determinou qualquer relação. Na presente análise, o BSI categorizou com precisão diferentes gravidades de bronquiectasia segundo estes parâmetros, ao passo que, embora revelasse por vezes tendências para diferenças nestes parâmetros, a FACED não superou os testes de validade para a maioria dos domínios do QoL-B, a 6 MWD ou o LCQ.

A nossa análise sugere ainda uma relação entre a capacidade de previsão do BSI e o declínio da função pulmonar, a qual não é uma vez mais evidente com a FACED. Foram levados a cabo poucos estudos da função pulmonar na bronquiectasia. Na sua análise de 76 doentes, Martínez-García *et al* descobriram que a colonização por *P. aeruginosa* e as exacerbações graves eram os mais fortes preditores.³³ Não será assim talvez surpreendente que o BSI preveja o declínio da função pulmonar, uma vez que atribui uma elevada proporção de doentes à colonização por *P. aeruginosa* (3 pontos) e à hospitalização por exacerbações graves (5 pontos), ao passo que a FACED atribui 1 ponto para a colonização por *P. aeruginosa* e não considera as exacerbações graves. Os nossos resultados estão assim em sintonia com estudos anteriores.

Ambas as classificações apresentam vantagens e desvantagens claras. O BSI é ligeiramente mais complexo do que a classificação FACED, exigindo a medição de 8, e não 5, parâmetros clínicos, com uma ponderação variável que atribui diferentes pontuações a cada. As evidências sugerem que os médicos

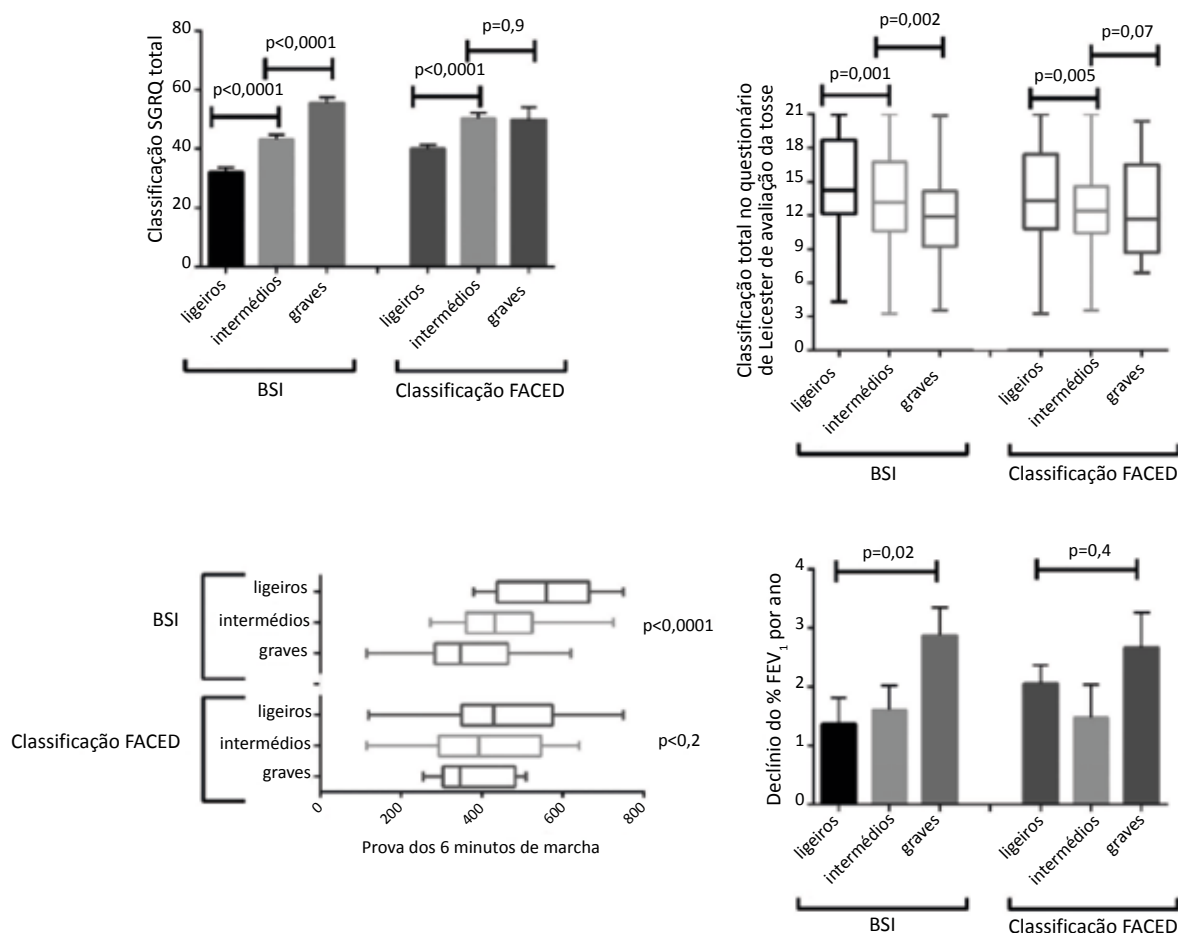


Figura 1 Gráficos de barras representando a qualidade de vida, os sintomas e o declínio da função pulmonar. Para o SGRQ e o declínio do FEV₁, as barras mostram a média com EPM. No caso do questionário de Leicester de avaliação da tosse e da prova dos 6 minutos de marcha, são apresentados a média, o DP e o intervalo. BSI, Índice de Gravidade da Bronquiectasia (Bronchiectasis Severity Index); SGRQ, questionário de avaliação da função respiratória de St. George (St Georges Respiratory Questionnaire).

poderão ter mais dificuldade em aplicar as classificações ponderadas, o que conduz a uma subutilização na prática clínica.³⁴ Contudo, na era atual da telemedicina e dos calculadores médicos *online*, que atribuem um total mediante a introdução dos dados relevantes numa ordem sequencial, esta preocupação pertence potencialmente ao passado.³⁴ Embora FACED seja um acrónimo de mais fácil memorização pelos médicos, esta classificação tem as mesmas limitações, atribuindo também diferentes ponderações a diferentes variáveis, ao mesmo tempo que apresenta uma menor precisão para a maioria das evoluções clínicas.

A nossa análise identificou diversas potenciais limitações da classificação FACED. Não passou na análise da calibração, o que sugere que o seu desempenho de previsão varia em diferentes contextos de cuidados de saúde e carece de uma recalibração local antes de ser utilizado. Confirmámos ainda este achado integrando a coorte de Ellis *et al*⁹ na análise (ver material suplementar *online*), o que confirma de forma independente o fracasso da calibração. A FACED apresentou consistentemente uma sensibilidade de <50% para previsão da mortalidade e das hospitalizações. A classificação FACED parece dar prioridade à especificidade em detrimento da sensibilidade. Isso será potencialmente problemático na tomada de decisões clínicas, uma vez que é contraintuitivo dizer que apenas um quarto dos doentes que morre de bronquiectasia ou que é hospitalizado devido a exacerbações graves tem bronquiectasia «grave». Existem algumas circunstâncias em que é desejável uma especificidade elevada, ou seja, uma elevada confiança de que um doente de alto risco morrerá, sendo a mais evidente a avaliação do risco de mortalidade em potenciais recetores de transplantes pulmonares, e a classificação FACED parece estar bem adaptada a esta realidade. Contudo, considerando estas limitações e o achado de que o grupo de doentes «graves» com a FACED não ter sido associado a

um aumento das exacerbações ou das diferenças na maioria dos restantes parâmetros de morbilidade, sugerimos que a FACED não seja encarada como uma ferramenta de avaliação da gravidade, mas antes uma ferramenta de avaliação do risco de mortalidade, pelo que, ao descrever a classificação FACED, os termos ligeiros, moderados e graves deveriam ser substituídos pelos termos risco baixo, intermédio e elevado de mortalidade.

Está amplamente aceite que o desenvolvimento de modelos de prognóstico é um processo de três etapas, que inclui a derivação (criação da regra), a validação (aplicação da regra a novas populações para confirmar a sua precisão) e a análise do impacto (aplicação da regra e verificar que consegue melhorar a evolução clínica dos doentes).³⁶ Os nossos resultados sugerem que o BSI é superior na identificação de doentes com baixo risco de mortalidade, hospitalização, exacerbações e morbilidade, que possam beneficiar de cuidados primários ou do seguimento por enfermeiros, com potencial para melhorar o acesso ou reduzir os custos de saúde e de melhorar a satisfação dos doentes.³⁷ O BSI é também mais sensível na identificação de doentes com um elevado risco de mortalidade, hospitalização e exacerbações, que possam beneficiar de um tratamento mais agressivo numa fase precoce da doença, a fim de reduzir as complicações associadas, bem como permitir um seguimento mais próximo numa clínica especializada em bronquiectasia. Contudo, os nossos resultados não provam que a implementação do BSI poderá melhorar as evoluções clínicas, sendo agora necessária uma análise do impacto.

Uma grande mais-valia do presente estudo é a inclusão de várias coortes de toda a Europa. Há no entanto que reconhecer as limitações do estudo. Até agora, estas classificações foram avaliadas apenas em coortes europeias com características demográficas semelhantes. Seria desejável uma validação suplementar em populações significati-

vamente diferentes dos estudos de derivação originais como, por exemplo, nos EUA, onde existe uma elevada prevalência de bronquiectasia por micobactérias não tuberculosas ou, em populações asiáticas, onde se suspeita de que a prevalência global da bronquiectasia seja superior à dos caucasianos.³⁸ Gerar-se-á provavelmente um grande volume de dados com os projetos de registo internacionais em curso, que integram o cálculo do BSI.^{39 40}

CONCLUSÃO

Em conclusão, o BSI prevê com precisão a mortalidade, os internamentos, as exacerbações, a QdV, os sintomas respiratórios, a 6MWD e o declínio da função pulmonar na bronquiectasia, proporcionando uma avaliação clinicamente relevante da gravidade da doença.

Afiliações dos autores

¹Department of Respiratory Medicine, Galway University Hospitals, Galway, Ireland

²Institute of Cellular Medicine and Adult Bronchiectasis Service, Freeman Hospital, Newcastle University, Newcastle-upon-Tyne, UK

³Lung Biology Group, National University of Ireland, Galway, Ireland

⁴Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy

⁵Cardio-thoracic Unit and Cystic Fibrosis Adult Center, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

⁶Department of Respiratory Medicine, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

⁷Department of Respiratory Medicine, AZ Nikolaas, Sint-Niklaas, Belgium

⁸Fifth Department of Pulmonary Medicine, "Sotiria" Chest Diseases Hospital, Athens, Greece

⁹Department of Anesthesia, Keenan Research Centre for Biomedical Science, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁰Scottish Centre for Respiratory Research, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK

¹¹Department of Health Science, University of Milan Bicocca, Clinica Pneumologica, AO San Gerardo, Monza, Italy

¹²Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina Sremska Kamenica, Put doktora Goldmana 4, Sremska Kamenica, Serbia

¹³Host Defence Unit, Royal Brompton Hospital and UK Imperial College, London, UK

Contribuições Todos os autores participaram no desenho do estudo, análise e interpretação dos dados. Todos os autores estiveram envolvidos na escrita e a revisão do estudo antes da sua submissão.

Financiamento O estudo foi financiado pela European Respiratory Society através de um Clinical Research Collaboration grant to EMBARC, o European Bronchiectasis Registry (<https://www.bronchiectasis.eu/>). Os autores agradecem o financiamento da Bayer HealthCare na montagem e desenvolvimento do EMBARC. MJMcD agradece o apoio dos companheiros da European Respiratory Society/European Lung Foundation e do Health Research Board, Irlanda JDC agradece o apoio dos companheiros do Wellcome Trust.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética imperial A aprovação ética foi concedida a partir de cada centro individual do Comité de Ética em Pesquisa.

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 BYNC 4.0), a qual permite que terceiros 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/bync/4.0/>

REFERÊNCIAS

- Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. State of the Art: management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J* 2015;45:1446–62.
- Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186–93.

- Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, et al. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015;46:1805–7.
- Haworth CS, Fowleraker JE, Wilkinson P, et al. Inhaled colistin in patients with bronchiectasis and chronic Pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:975–82.
- Wilson R, Welle T, Polverino E, et al. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 2015;41:1107–15.
- Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:1260–7.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:576–85.
- Martínez-García MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014;43:1357–67.
- Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, et al. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:482–9.
- Welsh EJ, Evans DJ, Fowler SJ, et al. Interventions for bronchiectasis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD010337.
- Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2014;2:738–49.
- Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2013;144:215–25.
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1–58.
- Aliberti S, Lonn S, Dore S, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:1113–22.
- Goeminne PC, Nawrot TS, Rutters D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective cohort analysis. *Respir Med* 2014;108:287–96.
- McDonnell MJ, Jary HR, Perry A, et al. Non cystic fibrosis bronchiectasis: a longitudinal retrospective observational cohort study of Pseudomonas persistence and resistance. *Respir Med* 2015;109:716–26.
- Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, et al. A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1602–11.
- Lonn S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1764–70.
- McDonnell MJ, Ahmed M, Das J, et al. Hiatal hernias are correlated with increased severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology* 2015;20:749–57.
- Quintner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, et al. Quality of life questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax* 2015;70:12–20.
- Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Validation of the St George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(Pt 1):536–41.
- Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, et al. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2009;34:125–31.
- Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walking test. *COPD* 2005;2:125–9.
- Vach W. Calibration of clinical prediction rules does not just assess bias. *J Clin Epidemiol* 2013;66:1296–301.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
- Chalmers JD, McHugh BJ, Doherty C, et al. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax* 2013;68:39–47.
- Brill SE, Patel AR, Singh R, et al. Lung function, symptoms and inflammation during exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a prospective observational cohort study. *Respir Res* 2015;16:16.
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Capsaicin cough sensitivity and the association with clinical parameters in bronchiectasis. *PLoS ONE* 2014;9:e113057.
- Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Impulse oscillometry in adults with bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:657–65.
- Bradley JM, Wilson JJ, Hayes K, et al. Sedentary behaviour and physical activity in bronchiectasis: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2015;15:61.
- Dente FL, Bilotta M, Bartoli ML, et al. Neutrophilic bronchial inflammation correlates with clinical and functional findings in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:642503.
- Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007;132:1565–72.
- Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect* 2008;136:1628–37.
- McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:79–84.
- Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, et al. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b605.
- Sharples LD, Edmunds J, Bilton D, et al. A randomised controlled crossover trial of nurse practitioner versus doctor led outpatient care in a bronchiectasis clinic. *Thorax* 2002;57:661–6.
- Guan WJ, Chen RC, Zhong NS. The bronchiectasis severity index and FACED score for bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47:382–4.
- Chalmers JD, Aliberti S, Polverino E, et al. The EMBARC European Bronchiectasis Registry: protocol for an international observational study. *ERJ Open Res* 2016;2:00081-2015.
- Aksamit TB, Carretta E, Daley CL, et al. The Bronchiectasis Research Registry: a Collaborative Research Cohort for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:364.

Thorax

Your essential respiratory medicine journal

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

Why read?

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



Trajetórias de peso nos lactentes e sibilância na infância: estudo de coorte à nascença NINFEA

Maja Popovic,¹ Costanza Pizzi,¹ Franca Rusconi,² Claudia Galassi,³ Luigi Gagliardi,⁴ Laura De Marco,³ Enrica Migliore,³ Franco Merletti,^{1,3} Lorenzo Richiardi^{1,3}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208208>).

¹Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy

²Unit of Epidemiology, 'Anna Meyer' Children's University Hospital, Florence, Italy

³AOU Città della Salute e della Scienza, CPO Piemonte, Turin, Italy

⁴Pediatrics and Neonatology Division, Department of Woman and Child Health, Ospedale Versilia, Viareggio, Italy

Correspondência para

Dr Maja Popovic, Department of Medical Sciences, University of Turin, Via Santena 7, Turin 10126, Italy; maja_popovic@hotmail.com

Recebido a 15 de dezembro 2015

Revisto a 16 de maio de 2016

Aceite a 7 de junho de 2016

Publicado primeiro online a 1 de julho de 2016

RESUMO

Contexto Um aumento rápido do peso pós-natal foi associado a sibilância e asma em crianças, mas permanece por esclarecer se atua independentemente do excesso de peso. Pretendemos esclarecer o papel desempenhado pelo tamanho e a velocidade de aumento do peso do bebê no desenvolvimento de sibilância na primeira infância, utilizando um método inovador que permite o ajuste mútuo para diferentes aspectos do crescimento.

Métodos Obtivemos dados dos questionários do estudo NINFEA, que avaliaram oito medidas, desde o nascimento até aos 18 meses de idade, em 4492 bebês únicos de termo. A sibilância foi definida como pelo menos um episódio de sibilância no tórax entre os 6 e os 18 meses de idade. Recorreu-se ao modelo SITAR (*SuperImposition by Translation And Rotation*, superimposição por translação e rotação) para estimar as trajetórias de peso individuais, definidas por três parâmetros específicos das crianças: comprimento, velocidade e ritmo, ou seja, a idade no pico da velocidade de aumento de peso. Estes parâmetros foram normalizados e relacionados com a sibilância, utilizando uma regressão logística, com efeitos expressos sob a forma do aumento de um DP.

Resultados Obteve-se uma mediana de cinco medições de peso por criança. O tamanho (OR=1,28; IC 95% 1,12 a 1,46) e a velocidade de aumento do peso (OR=1,30; IC 95% 1,15 a 1,48) do lactente foram associados positivamente, e de modo independente, a sibilância. Não encontramos evidências de um efeito do ritmo sobre a sibilância dos bebês. A variação das estimativas foi apenas mínima após o ajuste para potenciais confundidores.

Conclusões Um crescimento mais rápido e um maior tamanho nos primeiros 18 meses de vida apresentam ambos uma associação independente a um risco acrescido de sibilância. Estes achados sugerem que os padrões de crescimento precoces ajudam a modelar a ocorrência de sibilância.

INTRODUÇÃO

Verificou-se que as exposições no início da vida desempenham um papel importante no desenvolvimento da morbidade respiratória em crianças e adultos.^{1,2} Nos últimos anos, uma série de estudos relatou associações positivas entre um aumento de peso rápido no início da vida e o desenvolvimento de sibilância e asma na infância.³⁻¹¹ No entanto, outros estudos não replicaram estes achados¹²⁻¹⁴ e a associação entre o rápido aumento de peso e a função pulmonar revelou-se inconsistente.^{6,9,15,16} Além do

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► O tamanho e a velocidade de aumento do peso dos bebês atuam de modo independente no desenvolvimento da sibilância na primeira infância?

Que conclusão foi alcançada?

► Um maior tamanho e a velocidade de aumento do peso após o nascimento são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de sibilância em crianças com ≤18 meses de idade.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo fornece evidências, obtidas através de uma nova abordagem de modelação do crescimento, de que um rápido aumento do peso e um tamanho elevado aumentam de forma independente o risco de sibilância na primeira infância.

excesso de peso e da obesidade,¹⁷ a velocidade de crescimento pós-natal é assim considerada um potencial fator, embora por confirmar, no desenvolvimento de doenças respiratórias em crianças. O risco acrescido de sibilância nas crianças com excesso de peso poderá explicar-se por um efeito mecânico direto sobre os pulmões e/ou por uma inflamação sistêmica de baixo grau causada por níveis anormais de fatores pró-inflamatórios em circulação, como a leptina e a adiponectina, associados ao excesso de peso.¹⁷ Inversamente, os mecanismos subjacentes à associação entre um crescimento rápido e doenças respiratórias são menos claros e poderão refletir algum confundimento causado por exposições fetais ou um efeito adverso direto de um desequilíbrio do crescimento somático versus pulmonar.

Dado que diferentes características de crescimento constituem aspectos interligados do padrão global de crescimento, permanece por esclarecer se o tamanho da criança e as suas alterações ao longo do tempo atuam como fatores de risco independentes no desenvolvimento da sibilância ou se são apenas dois indicadores correlacionados. Muitos estudos que abordam esta temática basearam-se numa modelação de crescimento algo simples,^{3,5,6,8,12,14,15} avaliando a diferença em duas medidas de crescimento, expressas normalmente como a mudança nas z-score do DP do peso/peso por comprimento

Para citar: Popovic M, Pizzi C, Rusconi F, et al Thorax 2016;71:1091-1096.

ou do índice de massa corporal (IMC). Outros estudos utilizam modelos de crescimento mais complexos, considerando diferentes padrões de trajetórias de crescimento precoces.^{4 7 9}

^{10 11 13 16} Para avaliar se o efeito do crescimento precoce sobre a ocorrência de clínica do tipo asmático foi mediado pelo estado atual de peso/IMC, alguns estudos consideraram o peso/IMC na idade de avaliação da evolução. Contudo, o peso medido num determinado ponto temporal representa apenas um instantâneo do tamanho global do indivíduo e poderá não captar todo o seu efeito sobre a relação entre o aumento precoce do peso e as evoluções clínicas no plano respiratório.

A finalidade do presente estudo foi a de examinar os efeitos do tamanho da criança e da velocidade de aumento do peso nos primeiros 18 meses de vida sobre o desenvolvimento de sibilância entre os 6 e os 18 meses de idade. Abordamos esta problemática modelando dados de peso com o método SITAR (*SuperImposition by Translation And Rotation*, superimposição por translação e rotação)¹⁸⁻²⁰, o qual estima trajetórias de peso individuais através de três parâmetros específicos de cada indivíduo e passíveis de interpretação biológica – o tamanho da criança, a par da velocidade e do ritmo de aumento do peso.

MÉTODOS

População do estudo

O estudo NINFEA é uma coorte à nascença, permanente, baseada na internet, estabelecida em 2005 em Itália (<http://www.progettonninfea.it>).^{21 22} Esta coorte é composta por crianças nascidas de mães com acesso à internet e conhecimentos suficientes de Italiano para preencher questionários *online*. O recrutamento é efetuado ativamente, através de clínicas de obstetrícia, e passivamente, pela internet e através dos meios de comunicação social.²³ Cerca de 75% dos participantes são recrutados ativamente, 20% são recrutados passivamente e 5% abrangem ambos os modos. Aquando da inscrição, que pode ocorrer em qualquer momento durante a gravidez, as mães preenchem um questionário de início do estudo sobre a sua saúde e exposições em geral antes e durante a gravidez. Obtém-se informação adicional de seguimento repetindo o preenchimento dos questionários 6 e 18 meses após o parto e quando as crianças completam 4 e 7 anos. Para o presente estudo, obtivemos medições de peso, informações sobre a ocorrência de sibilância e potenciais confundidores, através dos primeiros três questionários, utilizando a versão 2016.02 da base de dados do NINFEA. A taxa de resposta ao questionário realizado aos 18 meses foi de 82,5%.

A população do estudo era composta por 4492 filhos únicos de termo, com pelo menos uma medição de peso nos primeiros 18 meses de vida e informação sobre a ocorrência de sibilância no questionário dos 18 meses. Examinámos apenas lactentes de termo (pelo menos 37 semanas de gestação), uma vez que os padrões de sibilância e de crescimento pós-natal relacionados com prematuridade apresentam provavelmente mecanismos diferentes comparativamente com os dos lactentes de termo.⁸

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital San Giovanni Battista e do Hospital CTO/CRF/Maria Adelaide de Turim (aprovação N.0048362 e alterações seguintes) e todos os participantes forneceram o seu consentimento informado aquando da inscrição.

Medições antropométricas

O questionário aos 6 meses permitiu verificar o peso da criança à nascença, bem como aos 3 e 6 meses de idade, ao passo que o peso aos 12 e 18 meses foi obtido do questionário dos 18 meses. Após a inscrição das primeiras 1500 mães, os questionários do NINFEA foram revistos e foram incluídas perguntas adicionais sobre o peso da criança no preciso momento de preenchimento de cada questionário. Obteve-se assim uma mediana de cinco

medições por criança (intervalo 1-6).

Embora o crescimento na infância seja normalmente avaliado com base em ambas as medições, de peso e altura/comprimento, neste estudo centrámos a nossa atenção no peso, simplesmente devido à sua rápida variação nos primeiros anos de vida.²⁴ Além do mais, na coorte do NINFEA, a taxa de resposta relativamente ao peso foi superior à das medições de comprimento/altura.

Em Itália, as crianças são medidas regularmente por profissionais de saúde que, na maioria das regiões, registam os pesos em livros de saúde pessoais das crianças. As mães inscritas após a revisão dos questionários referiram igualmente o modo como as medições de peso eram registadas. A percentagem de mães que utilizavam os livros de saúde para comunicar o peso da criança variou entre 85,0% para a medição aos três meses de idade e 62,1% para a medição aos 18 meses.

Um estudo de validação interna que comparou o peso à nascença autorrelatado na coorte do NINFEA e informações do Registo de Nascimento de Piemonte, disponível para 1160 crianças, revelou uma boa concordância em todos os níveis de peso à nascença.²⁵

Endpoints e confundidores

A sibilância foi avaliada com base no questionário dos 18 meses e foi definida como pelo menos um episódio de sibilância ou “assobio” no tórax, ocorrido entre os 6 e os 12 meses de idade. Uma vez que utilizámos a sibilância relatada pelos pais, perguntou-se adicionalmente às mães se os sintomas tinham sido confirmados por um pediatra, sendo que 90,1% das mães confirmaram a existência de diagnóstico da sibilância por um médico.

Para o subconjunto de crianças inscritas após a revisão dos questionários (N=3006), estava igualmente disponível informação sobre os medicamentos utilizados para tratar a sibilância, relatada pelas mães sob a forma de texto livre. Os medicamentos foram codificados como broncodilatadores, corticosteroides e outros medicamentos, tendo sido codificadas como casos apenas as crianças com sibilância que tinham sido tratadas com broncodilatadores inalados, corticosteroides ou ambos (9,8%).

Os seguintes potenciais confundidores foram previamente selecionados e incluídos nos modelos finais: idade da mãe aquando do parto, nível educativo da mãe (baixo – ensino primário ou inferior, médio – ensino secundário, e alto – ensino superior), a nacionalidade da mãe (italiana ou outra), antecedentes de asma na mãe, índice de massa corporal (IMC) da mãe antes da gravidez, tabagismo da mãe durante a gravidez, sexo da criança, idade gestacional, irmãos, infeções das vias aéreas inferiores (bronquite, bronquiolite e pneumonia) entre os 6 e os 18 meses de idade e tabagismo da mãe nos primeiros 18 meses após o parto como determinação da exposição da criança a fumo passivo.

Análises estatísticas

As análises estatísticas incluíram duas fases. A primeira fase envolveu a modelação do crescimento, recorrendo ao método SITAR,¹⁸⁻²⁰ ao passo que as associações entre os parâmetros de crescimento e a sibilância no lactente foram estimadas na segunda fase, utilizando métodos *standard*.

Foram identificadas as trajetórias de peso individuais, utilizando o método SITAR,^{18 19} o qual havia sido já aplicado aos dados da coorte do NINFEA.^{20 26} Trata-se de um modelo de efeitos aleatórios invariante na forma que estima a curva de crescimento de uma população utilizando uma função *spline* e um conjunto de três parâmetros de crescimento específicos de cada indivíduo: tamanho, ritmo e velocidade. Estes três parâmetros transformam a curva de crescimento média de modo a formar a trajetória de crescimento de cada indivíduo. Para ir ao

encontro dos pressupostos distribucionais do modelo, o peso foi submetido a transformação logarítmica, pelo que o tamanho é expresso nas unidades de log-gramas. O ritmo é expresso em meses, ao passo que a velocidade é um multiplicador fracionário, pelo que não tem uma escala. Em suma, o tamanho representa uma variação para cima/baixo de cada curva e assume valores positivos para as crianças com peso superior ao da «criança média» da população; o ritmo é uma variação para a esquerda/direita da curva e corresponde a um momento anterior ou posterior do pico da velocidade de aumento de peso; a velocidade é uma contração/estiramento da escala etária que altera o declive e é positiva nas crianças com um crescimento mais rápido em todo o período.¹⁹

Dada a ausência de medições entre o nascimento e os 3 meses de idade na coorte do NINFEA, o modelo que incluía tamanho, ritmo e velocidade não deu origem à convergência da estimativa. Para adaptar o método SITAR aos dados de peso do NINFEA, tivemos de introduzir uma restrição no efeito fixo do parâmetro de ritmo, definindo-o como igual a zero, conforme anteriormente descrito.²⁰⁻²⁶ As trajetórias de crescimento individuais estimadas foram ajustadas quanto ao sexo da criança e a função de *spline* cúbica natural da idade (com base em *spline* B) foi adaptada colocando três nós internos nos tercís de distribuição da idade. Para cada criança, os efeitos aleatórios estimados de tamanho, ritmo e velocidade foram extraídos, normalizados e utilizados como variáveis explicativas para a segunda fase da análise.

Na segunda fase da análise, utilizámos a regressão logística para estimar as associações entre os parâmetros de crescimento derivados e a sibilância no lactente. Uma vez que as mães podiam participar na coorte NINFEA com mais do que uma gravidez, estimou-se uma variância robusta utilizando estimadores sanduíche agrupados, a fim de permitir a correlação intragrupo. Para contabilizar a incerteza gerada pela análise de duas fases, calculou-se as OR e os IC de 95% correspondentes, utilizando a média e o DP de 1000 replicações *bootstrap*. Foram ajustados dois modelos: o modelo com o ajuste mínimo (os parâmetros de crescimento foram alvo de um ajuste mínimo e foram ajustados quanto ao sexo da criança na primeira fase da análise); e o modelo com o ajuste total (o modelo com o ajuste mínimo foi alvo de um ajuste adicional para os fatores confundidores previamente selecionados). Os efeitos crescimento/sibilância estimados na segunda fase da análise são expressos como o aumento de um DP.

Para testar o desempenho do modelo SITAR com dados mais ricos, as análises foram aplicadas também a indivíduos para quem estavam disponíveis pelo menos cinco medições de altura (N=3196). Modelou-se uma possível relação não linear entre os parâmetros de crescimento e o risco de sibilância, utilizando *splines* cúbicas restritas (com três nós). Avaliaram-se as interações entre tamanho, ritmo e velocidade, introduzindo o termo de interação nos modelos de regressão. Para testar se nascer pequeno para a idade gestacional tinha impacto na relação entre parâmetros de crescimento e sibilância no lactente, realizámos uma análise de sensibilidade, excluindo 481 crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (peso à nascença <10.º percentil para a idade gestacional).

As análises foram realizadas com os programas de estatística R package 3.1.1 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena) e *STATA V.13*.

RESULTADOS

Utilizou-se uma abordagem de casos completos, incluindo 4254 indivíduos nas análises. A percentagem de dados em falta era inferior a 5% para todas as variáveis explicativas (Quadro 1). As crianças excluídas das análises devido a dados em falta teriam nascido mais provavelmente de mães com diagnóstico de asma ($p < 0,001$) comparativamente com a restante população do estudo.

Quadro 1 Características da população do estudo

	N*	Média (DP) ou %
Características da criança		
Idade gestacional (semanas)	4488	39,8 (1,2)
Peso à nascença (kg)	4388	3,3 (0,4)
Peso aos 3 meses (kg)	3739	5,8 (0,8)
Peso aos 6 meses (kg)	3086	7,6 (0,9)
Peso aos 12 meses (kg)	3946	9,7 (1,1)
Peso aos 18 meses (kg)	2883	11,2 (1,3)
Sexo		
Masculino	2303	51,3%
Sexo feminino	2189	48,7%
Irmãos		
Sim	1237	27,5
Não	3253	72,5
Valores em falta	2	-
Sibilância dos 6 aos 18 meses		
Sim	776	17,3%
Não	3716	82,7%
Infeções das vias aéreas inferiores†		
Sim	913	20,3%
Não	3579	79,7%
Características da mãe		
Idade (anos)	4492	33,6 (4,2)
IMC antes da gravidez		
<18,5	390	8,9%
18,5-24,99	3164	72,1%
25+	833	19,0%
Valores em falta	105	-
Nacionalidade		
Italiana	4290	95,5%
Outra	202	4,5%
Nível educativo‡		
Baixo	194	4,4%
Médio	1466	32,9%
Alto	2793	62,7%
Valores em falta	39	-
Tabagismo durante a gravidez		
Sim	347	7,8%
Não	4092	92,2%
Valores em falta	53	-
Tabagismo após o parto§		
Sim	588	13,2%
Não	3869	86,8%
Valores em falta	35	-
Diagnóstico de asma		
Sim	350	8,0%
Não	4015	92,0%
Valores em falta	127	-

*Os valores totais podem divergir entre variáveis, devido a valores em falta.

†Infeções das vias aéreas inferiores (bronquite, bronquiolite e pneumonia) entre os 6 e os 18 meses de idade.

‡Baixo – ensino primário ou inferior; médio – ensino secundário; e alto – ensino superior.

§Mãe fuma ativamente nos primeiros 18 meses após o parto. IMC, índice de massa corporal.

As principais características da população do estudo encontram-se resumidas no Quadro 1. A prevalência de sibilância na primeira infância foi de 17,3%.

As curvas de peso e velocidade estimadas para a população modeladas com o método SITAR e estratificadas por sexo encontram-se apresentadas na Figura 1A. Estas curvas representam os efeitos fixos, ou seja, quando todos os efeitos aleatórios correspondem a zero. Para simplificar a compreensão dos efeitos aleatórios específicos de cada indivíduo, no Pannel B da Figura 1 representamos os parâmetros de crescimento para um determinado participante do sexo masculino cujo peso global era elevado (parâmetro de tamanho positivo), que atingiu o pico da velocidade de aumento de peso consideravelmente tarde (parâmetro de ritmo positivo) e cuja velocidade

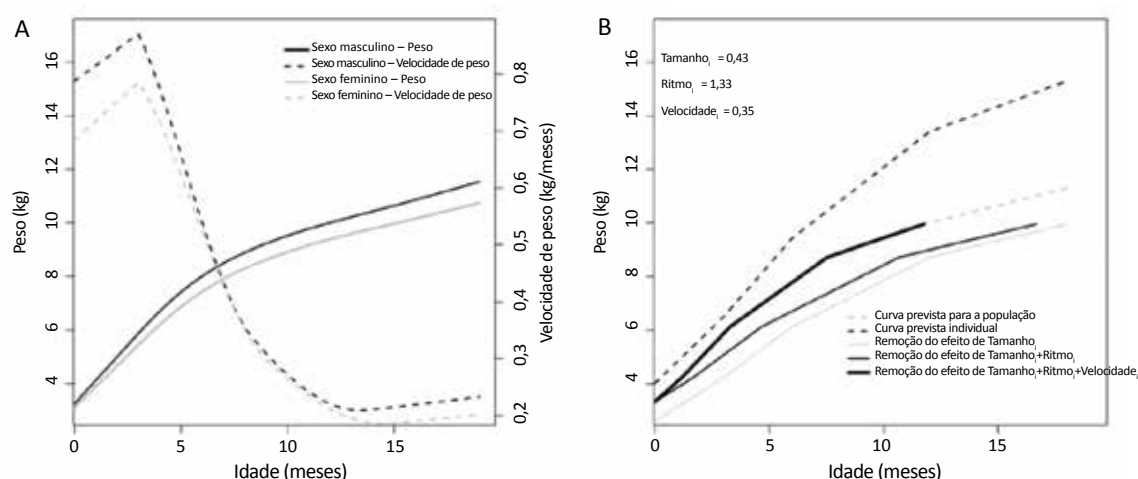


Figura 1 Curvas de peso e velocidade modeladas com o método SITAR (SuperImposition by Translation And Rotation). (A) Curvas de peso e velocidade da população do NINFEA estratificadas por sexo. (B) Transformação da curva de peso específica do indivíduo numa curva de peso da população, para um determinado participante do sexo masculino. Ao retirar o parâmetro de tamanho positivo, a curva de peso individual (linha grossa pontilhada) desvia-se para baixo (linha fina contínua); depois de retirar o efeito positivo do parâmetro de ritmo, desvia-se para a esquerda (linha grossa contínua mais clara); e, depois de retirar o efeito negativo do parâmetro de velocidade, contrai (linha grossa contínua), correspondendo à curva de crescimento previsto da população (linha fina pontilhada).

de crescimento foi negativa, indicando um aumento de peso mais lento comparativamente com a média da população. Pode observar-se que, ao retirar o parâmetro de tamanho positivo, a curva de peso individual (linha grossa pontilhada) se desvia para baixo (linha fina contínua); em seguida, depois de retirar o parâmetro de ritmo positivo, desvia-se para a esquerda (linha grossa contínua mais clara); e, depois de retirar o parâmetro de velocidade negativo, contrai finalmente (linha grossa contínua), correspondendo à curva de crescimento previsto da população (linha fina pontilhada).

O DP e as correlações dos efeitos aleatórios dos três parâmetros de crescimento estimados pelo método SITAR estão apresentados no Quadro 2. Observou-se uma correlação positiva entre o tamanho e o ritmo, o que indica que os bebés com mais peso apresentam um pico mais tardio na velocidade de aumento de peso. Pelo contrário, as correlações estimadas entre peso e velocidade, bem como entre velocidade e ritmo, foram ambas negativas, o que sugere que os bebés com mais peso apresentam uma menor velocidade de aumento de peso, ao passo que aqueles com um crescimento mais rápido atingem o pico da velocidade de aumento do peso numa idade mais precoce.

As associações entre os três parâmetros de crescimento estimados e a sibilância no bebé são apresentadas no Quadro 3. Tanto o tamanho (OR=1,28; IC 95% 1,12 a 1,46) como a velocidade de aumento do peso (OR=1,30; IC 95% 1,15 a 1,48) foram associados positivamente à ocorrência de sibilância. Não se observou qualquer efeito do parâmetro de ritmo sobre a sibilância na primeira infância (OR=1,03; IC 95% 0,91 a 1,16). O ajuste para múltiplos confundidores deu origem a alterações mínimas nas estimativas (Quadro 3) e as associações

Quadro 3 OR e IC de 95% estimados para a associação entre os parâmetros de crescimento e a sibilância

Parâmetros de crescimento*	Efeitos aleatórios			
	DP	IC 95%	OR _{ajustado} †	IC 95%
Tamanho	1,28	1,12 a 1,46	1,29	1,11 a 1,49
Ritmo	1,03	0,91 a 1,16	1,07	0,92 a 1,24
Velocidade	1,30	1,15 a 1,48	1,30	1,14 a 1,49

*Os parâmetros de crescimento são normalizados (os efeitos são expressos como um aumento num DP) e ajustados para o sexo, com três nós internos na curva *spline*.

†Ajustado para o sexo e a idade gestacional da criança, irmãos, infecções das vias aéreas inferiores (bronquite, bronquiolite e pneumonia), asma da mãe, IMC da mãe antes da gravidez, tabagismo da mãe durante a gravidez e após o parto, nacionalidade, idade e nível educativo da mãe aquando do parto.
IMC, índice de massa corporal.

mantiveram-se robustas, mesmo após a exclusão de crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional (dados não apresentados). Os resultados foram similares apenas quando se analisaram indivíduos com, no mínimo, cinco medições de peso (ver quadro suplementar *online* S1). A análise de *splines* cúbicas restritas de três nós revelou uma relação linear entre os três parâmetros de crescimento e o risco de sibilância na primeira infância (ver figura suplementar *online* S1) e não se registaram evidências de interação entre tamanho, ritmo e velocidade no seu efeito sobre a sibilância (valores de *p* para interação >0,47).

Uma análise de sensibilidade em que se utilizou como *endpoint* a sibilância tratada com broncodilatadores e/ou corticosteroides revelou efeitos mais fortes no tamanho e na velocidade de aumento de peso do bebé (para o tamanho, OR ajustada=1,41; IC 95% 1,13 a 1,75; para a velocidade, OR ajustada=1,46; IC 95% 1,19 a 1,80; para o ritmo, OR ajustada=1,14; IC 95% 0,91 a 1,43).

DISCUSSÃO

Avaliámos se os padrões de crescimento estão associados à ocorrência de sibilância em bebés de 18 meses idade, utilizando o método SITAR para modelar as trajetórias de peso dos bebés. Este modelo permitiu-nos investigar os contributos independentes de características de crescimento específicas para o desenvolvimento de sibilância, em particular o tamanho médio da criança (parâmetro de tamanho), a velocidade de aumento de peso (parâmetro de velocidade) e a idade no pico da velocidade de aumento de peso (parâmetro de ritmo). Um peso mais ele

Quadro 2 Resumo das estatísticas dos efeitos aleatórios dos parâmetros de crescimento estimadas com o método SITAR

Parâmetros de crescimento*	Efeitos aleatórios		
	DP	Tamanho	Ritmo
Tamanho (log(kg))	0,16	-	-
Ritmo (meses)	0,74	0,75	-
Velocidade (fracionária)	0,32	-0,77	-0,66
Resíduo (kg)†	0,37	-	-

*Modelo ajustado para o sexo, com três nós internos para a curva *spline*.† O valor é obtido multiplicando o resíduo estimado pela média geométrica do peso.
SITAR, SuperImposition by Translation And Rotation (superimposição por translação e rotação).

vado ao longo dos primeiros 18 meses de idade foi associado a um maior risco de sibilância e esta associação permaneceu inalterada após o controle quanto à velocidade de aumento de peso, à idade no pico da velocidade de aumento de peso e a potenciais confundidores. Além do mais, a velocidade de aumento de peso foi positivamente associada à sibilância, independentemente do tamanho relativo da criança. Não encontramos evidências de um efeito da idade no pico da velocidade de aumento de peso sobre a sibilância no bebê.

Vários estudos anteriores relataram efeitos de um aumento rápido do peso e de um peso mais elevado no desenvolvimento de sibilância em crianças,^{3-11 27 28} mas outros estudos não conseguiram replicar estes achados.¹²⁻¹⁴ As discrepâncias entre os estudos podem dever-se em parte a questões metodológicas, como diferenças nas definições dos *endpoints*, nos métodos de modelização do crescimento e nos períodos de exposição e de avaliação dos *endpoints*. A diferença de peso/IMC entre dois pontos temporais, utilizada em muitos estudos, revela apenas aspectos parciais do crescimento e poderá não captar suficientemente diferentes trajetórias de crescimento ao longo da infância. Efetivamente, estudos anteriores não conseguiram responder à pergunta que remanesce; ou seja, saber se o risco acrescido de sibilância e de asma em crianças é promovido pelo tamanho do bebê (ser grande), por um crescimento rápido ou ambos. Neste estudo fomos capazes de diferenciar três características distintas e passíveis de interpretação biológica do padrão global de crescimento, bem como demonstrar os seus efeitos independentes, que poderão atuar através de diferentes mecanismos sobre o desenvolvimento da sibilância em crianças.

Vários potenciais mecanismos poderão estar subjacentes à ligação entre o crescimento precoce e doenças respiratórias em crianças. Um peso mais elevado poderá promover o desenvolvimento de patologias de tipo asmático, através de efeitos mecânicos diretos e da alteração nas pressões nos pulmões que reduzem as forças de retração do tecido pulmonar nas vias aéreas, conduzindo a um menor estiramento dos músculos lisos das vias aéreas e a uma maior rigidez e estreitamento musculares.^{17 29 30} Além disso, uma inflamação relacionada com a adiposidade e um efeito de hormonas reguladoras da energia, como a leptina e a adiponectina, poderá provocar efeitos imunológicos e inflamatórios específicos dos tecidos, com remodelação dos pulmões e das vias aéreas.^{31 32}

Os nossos achados indicam que, além do peso mais elevado, um aumento do peso precoce, por si só, está associado a sibilância precoce em bebês de termo, mesmo após a exclusão das crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional. São menos claros os mecanismos biológicos que subjazem a esta associação. Além dos efeitos inflamatórios causados por acumulação de tecido adiposo associada a um rápido aumento de peso e a doenças respiratórias na infância, sugeriu-se que essa discordância precoce entre crescimento precoce e desenvolvimento pulmonar poderá desempenhar um papel importante.³³

O nosso estudo longitudinal tem a vantagem de utilizar uma nova abordagem à modelação dos dados de crescimento. O peso foi modelado com um método que estima três parâmetros de crescimento: tamanho, ritmo e velocidade, que podem ser introduzidos nos modelos mutuamente ajustados, fornecendo os respetivos efeitos individuais e independentes sobre a ocorrência de sibilância. Além do mais, tratando-se de um modelo de efeitos aleatórios, o SITAR permite modelar trajetórias de peso individuais para indivíduos com pelo menos uma medição, «pedindo emprestada» informação de um indivíduo adjacente, com características similares, sob o pressuposto de existência de valores omissos ao acaso. Foi assim possível utilizar todos os dados disponíveis para modelar estratégias de peso. Considerámos ainda determinantes fortes do crescimento somático e da sibilância do bebê, incluindo a idade gestacional,

o IMC da mãe, o tabagismo da mãe durante e após a gravidez, bem como o seu nível educativo como variável *proxy* do estatuto socioeconómico, e encontramos evidências muito limitadas de confundimento. Uma vez que a prática da amamentação atua provavelmente como uma fase intermédia entre o crescimento precoce e a sibilância (i.e. as mães podem descontinuar a amamentação devido a um crescimento deficitário do bebê),³⁴ não ajustámos esta variável nas análises principais. Contudo, a amamentação poderá atuar igualmente como confundidor e foi alvo de ajuste em muitos estudos sobre crescimento de bebês. É tranquilizador o facto de, quando verificámos se os pressupostos sobre o papel da amamentação afetavam as nossas estimativas, não termos encontrado diferenças entre o modelo ajustado e não ajustado (dados não apresentados).

O nosso estudo apresenta algumas limitações. As medições de peso da coorte NINFEA, à semelhança da maioria dos outros estudos anteriores, centram-se em torno de pontos temporais predefinidos, o que aponta para uma falta de informação sobre intervalos mais curtos e possivelmente importantes, como as primeiras semanas de vida. Dada a ausência de medições entre o nascimento e os 3 meses de idade, foi necessário definir uma restrição no efeito fixo do parâmetro de ritmo, que poderá dar origem a uma estimativa menos precisa para este parâmetro. Não verificámos uma associação entre a idade no pico da velocidade de aumento de peso e a sibilância na primeira infância. Embora alguns estudos tenham sugerido que um rápido aumento do peso nos primeiros 3 meses de vida possa ser especialmente relevante para o desenvolvimento de sibilância/asma na infância,^{5 6 9} outros estudos observaram igualmente o mesmo efeito ao avaliar diferentes períodos de crescimento, na sua maioria ao longo dos primeiros 2 anos de vida.^{3 4 7 8 10 11}

Baseámo-nos em autorrelatos ao definir a sibilância do bebê, uma abordagem que não está isenta de crítica, mas que é ampla e consistentemente utilizada no contexto de grandes estudos epidemiológicos. Embora seja fiável na determinação de sintomas de asma nos últimos 12 meses,³⁵ esta abordagem poderá introduzir um número excessivo de relatos do *endpoint*, uma vez que os pais podem identificar outros sintomas respiratórios como sendo sibilância. É tranquilizador saber que, na coorte do NINFEA, a maioria dos casos de sibilância foi confirmada por um médico. Além do mais, as análises limitaram-se a crianças cuja sibilância era tratada com broncodilatadores inalados e/ou corticosteroides, reforçando os resultados de tamanho e velocidade de aumento de peso do bebê.

O peso da criança e a ocorrência de sibilância foram, em parte, medidos concomitantemente, pelo que, pelo menos em teoria, existe a possibilidade de causalidade inversa. Contudo, o tamanho e a velocidade de aumento de peso são estimados ao longo de todo o período e é improvável que a sibilância que ocorra entre os 6 e os 18 meses de idade possa afetar o crescimento da criança a ponto de alterar a trajetória global nos primeiros 18 meses de idade.

Por fim, na nossa coorte, à semelhança de muitos outros estudos de coorte, os participantes provêm essencialmente de uma população com um nível educativo e um estatuto socioeconómico elevados. Demonstrou-se no entanto extensamente que a seleção no início do estudo não implica estimativas de associação enviesadas em estudos de coorte.^{22 36 37}

Em conclusão, os nossos achados sugerem que o tamanho e a velocidade de aumento de peso precoce da criança estão associados de modo independente à sibilância na primeira infância. Apesar de, do ponto de vista biológico, o excesso de peso e um rápido aumento de peso estarem fortemente relacionados e poderem atuar concomitantemente no desenvolvimento da sibilância, estes achados poderão proporcionar novas perspetivas sobre mecanismos possivelmente diferentes subjacentes a estas associações. Uma vez que o excesso de peso e o rápido

aumento de peso nos primeiros anos de vida são fatores de risco modificáveis, intervenções precoces adequadas poderiam contribuir consideravelmente para a redução da carga das doenças respiratórias em crianças, conduzindo a benefícios de saúde importantes a longo prazo.

Agradecimentos Os autores agradecem a todos os participantes do estudo de coorte à nascença NINFEA

Contribuições Todos os autores fizeram contribuições substanciais para a concepção e desenvolvimento do estudo, aquisição, análise e interpretação dos dados. Todos os autores foram envolvidos na elaboração do manuscrito e na revisão crítica dos conteúdos importantes e todos aprovaram a versão a ser publicada.

Financiamento O estudo de coorte à nascença NINFEA foi parcialmente financiado pela Fundação Compagnia San Paolo. MP foi financiado pelo programa Erasmus Mundus for Western Balkans (ERAWEB) (reference number: M2.12.012) e o presente trabalho fazia parte da sua tese de mestrado.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética O estudo de coorte à nascença NINFEA foi aprovado pelo Comitê de Ética do San Giovanni Battista Hospital e CTO/CRF/Maria Adelaide Hospital of Turin (aprovação N.0048362 e adendas seguintes).

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

REFERÊNCIAS

- Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899–909.
- Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272–7.
- Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1161–6.
- Flexeder C, Thiering E, Brüske I, et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012;67:257–64.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Raat H, et al. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children: the Generation R Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:731–7.
- van der Gugten AC, Koopman M, Evelein AM, et al. Rapid early weight gain is associated with wheeze and reduced lung function in childhood. *Eur Respir J* 2012;39:403–10.
- Rzehak P, Wijga AH, Keil T, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1528–36.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1317–29.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Howe LD, Graneli R, et al. Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1435–43.e7.
- Magnus MC, Stigum H, Håberg SE, et al. Peak weight and height velocity to age 36 months and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0116362.
- Mezrahi TF, Feltbower RG, Parslow RC. Effects of birth weight and growth on childhood wheezing disorders: findings from the Born in Bradford Cohort. *BMJ Open* 2015;e009553.
- Paul IM, Camera L, Zeiger RS, et al. Relationship between infant weight gain and later asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:82–9.
- Anderson EL, Fraser A, Martin RM, et al. Associations of postnatal growth with asthma and atopy: the PROBIT study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:122–30.
- de Korte-de Boer D, Mommers M, Thijs C, et al. Early life growth and the development of preschool wheeze, independent from overweight: the Lucki Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2015;166:343–9.e1.
- Turner S, Zhang G, Young S, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax* 2008;63:234–9.
- Flexeder C, Thiering E, von Berg A, et al. Peak weight velocity in infancy is negatively associated with lung function in adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:147–56.
- Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087–93.
- Beath KJ. Infant growth modelling using a shape invariant model with random effects. *Stat Med* 2007;26:2547–64.
- Cole TJ, Donaldson MD, Ben-Shlomo Y. SITAR—a useful instrument for growth curve analysis. *Int J Epidemiol* 2010;39:1558–66.
- Pizzi C, Cole TJ, Corvalan C, et al. On modelling early life weight trajectories. *J R Stat Soc Ser A* 2014;177:371–96.
- Firestone R, Cheng S, Pearce N, et al. Internet-based birth-cohort studies: is this the future for epidemiology? *JMIR Res Protoc* 2015;4:e71.
- Pizzi C, De Stavola BL, Pearce N, et al. Selection bias and patterns of confounding in cohort studies: the case of the NINFEA web-based birth cohort. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:976–81.
- Bajardi P, Paolotti D, Vespignani A, et al. Association between recruitment methods and attrition in internet-based studies. *PLoS ONE* 2014;9:e114925.
- Cole TJ. Assessment of growth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:383–98.
- Pizzi C. Validation of NINFEA birth data (cited 20 April 2016). <https://www.progettoninfea.it/attachments/27>
- Pizzi C, Cole TJ, Richiardi L, et al. Prenatal influences on size, velocity and tempo of infant growth: findings from three contemporary cohorts. *PLoS ONE* 2014;9:e90291.
- Wandalsen GF, Chong-Neto HJ, de Souza FS, et al. Early weight gain and the development of asthma and atopy in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:126–30.
- Mezrahi TF, Feltbower RG, Greenwood DC, et al. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:62–72.
- Yim S, Fredberg JJ, Malhotra A. Continuous positive airway pressure for asthma: not a big stretch? *Eur Respir J* 2007;29:226–8.
- Fredberg JJ, Inouye DS, Mijailovich SM, et al. Perturbed equilibrium of myosin binding in airway smooth muscle and its implications in bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:959–67.
- Permaul P, Kanchongkitiphon W, Phipatanakul W. Childhood asthma and obesity—what is the true link? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:244–6.
- Eising JB, Uitterwaal CS, Evelein AM, et al. Relationship between leptin and lung function in young healthy children. *Eur Respir J* 2014;43:1189–92.
- Turner S. Perinatal programming of childhood asthma: early fetal size, growth trajectory during infancy, and childhood asthma outcomes. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:962923.
- Kramer MS, Moodie EE, Dahhou M, et al. Breastfeeding and infant size: evidence of reverse causality. *Am J Epidemiol* 2011;173:978–83.
- Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996;25:609–16.
- Rothman KJ, Gallacher JE, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42:1012–4.
- Richiardi L, Pizzi C, Pearce N. Commentary: representativeness is usually not necessary and often should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42:1018–22.



NOVA
FORMULAÇÃO
COM EFEITO
PÓS-MUCOATIVO
SUSTENTADO⁽¹⁾



Pulmiben®
Lisina
Carbocisteína,
lisinato mono-hidratado



1
SAQUETA
DIA*

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

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

*Posologia de adultos e adolescentes

AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS

NA
SEM
SÓDIO

SEM
LACTOSE

SEM
AÇÚCAR

SABOR A
LARANJA

40 saquetas



GRUPO ITALFARMACO

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

4^{as} Jornadas GRES P

21 E 22 DE ABRIL DE 2017
HOTEL VILA GALÉ COIMBRA

CuidAR
CapacitAR
AcompanhAR

Inscrições e informações em www.apmgf.pt

Prémio APMGF / GRESP / TEVA para a melhor comunicação livre

ORGANIZAÇÃO :



Grupo de Doenças Respiratórias
Instituições Colaboradoras



ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE
MEDICINA GERAL E FAMILIAR

ARTIGO ORIGINAL

Diferenças clínicas e funcionais entre a asma de início precoce e tardio no adulto: *Tasmanian Longitudinal Health Study*

Daniel J Tan,^{1,2} E Haydn Walters,^{1,2} Jennifer L Perret,¹ John A Burgess,¹ David P Johns,³ Adrian J Lowe,^{1,4} Caroline J Lodge,¹ Panteha Hayati Rezvan,⁵ Julie A Simpson,⁵ Stephen Morrison,⁶ Bruce R Thompson,⁷ Paul S Thomas,⁸ Iain Feather,⁹ Graham G Giles,^{1,10} John L Hopper,¹ Michael J Abramson,¹¹ Melanie C Matheson,¹ Shyamali C Dharmage^{1,4}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208183>).

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

Correspondência para
Dr Shyamali C Dharmage,
Level 3, 207 Bouverie Street,
Parkville VIC 3052, Australia;
s.dharmage@unimelb.edu.au

MCM e SCD contribuíram de forma igual

Recebido a 11 de dezembro 2015
Aceite a 18 de maio de 2016
Publicado primeiro online a 14 de junho de 2016

RESUMO

Contexto As diferenças entre a asma de início precoce e início tardio no adulto não foram alvo de uma descrição abrangente utilizando dados prospectivos.

Objetivos Caracterizar as diferenças entre a asma de início precoce e início tardio num estudo de coorte longitudinal.

Métodos O *Tasmanian Longitudinal Health Study* (TAHS) é uma coorte baseada na população. As histórias de doenças respiratórias e as espirometrias foram registradas pela primeira vez em 1968, quando os doentes tinham 7 anos de idade (n=8583). A coorte foi recuperada e submetida a novo inquérito entre 2002 e 2005 (n=5729 respostas) e uma amostra da coorte, enriquecida com asma e bronquite, participou num estudo clínico quando os indivíduos tinham 44 anos de idade (n=1389).

Resultados De toda a coorte TAHS, 7,7% (IC 95% 6,6% a 9,0%) apresentavam asma de início precoce e 7,8% (IC 95% 6,4% a 9,4%) tinham asma de início tardio. A atopia e os antecedentes familiares eram mais frequentes na asma de início precoce, ao passo que o sexo feminino, hábitos tabágicos atuais e baixo estatuto socioeconómico eram mais frequentes na asma de início tardio. O impacto da asma de início precoce sobre a função pulmonar foi significativamente superior ao da asma de início tardio (diferença média pré-broncodilatador [BD] VEF₁/CVF -2,8% prevista [-5,3 a -0,3]; pós-BD VEF₁/CVF -2,6% prevista [-5,0 a -0,1]). Todavia, a gravidade da asma e a classificação da asma não diferiram significativamente entre grupos. Identificou-se uma interação entre a asma e o tabagismo, tendo-se verificado que este estava associado a uma maior obstrução fixa do fluxo aéreo em doentes com asma de início tardio. Esta interação não foi evidente em adultos com doença de início precoce.

Conclusões A asma de início precoce e a asma de início tardio no adulto são igualmente prevalentes na população de meia-idade. Ocorrem grandes diferenças fenotípicas associadas à idade de início da asma; embora ambas partilhem manifestações clínicas semelhantes, o impacto da asma de início precoce sobre a função pulmonar do adulto é superior ao da asma de início tardio.

INTRODUÇÃO

A asma é um grande problema de saúde global e contribui substancialmente para a carga de doença a nível mundial.¹ Embora a incidência e a prevalência alcancem os valores mais elevados nas

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Quais as diferenças entre a asma de início precoce e a asma de início tardio na meia-idade?

Que conclusão foi alcançada?

► A asma de início precoce do adulto está associada a uma maior obstrução do fluxo aéreo pré-broncodilatador e pós-broncodilatador, sintomas de asma noturna e hospitalização no ano anterior.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo, o mais prolongado estudo sobre doença respiratória em todo o mundo baseado na população, utiliza dados recolhidos prospectivamente ao longo de quatro décadas, a fim de descrever com maior precisão as características da asma de início precoce e de início tardio na meia-idade.

crianças, a asma é também frequente em adultos. As estimativas de prevalência da asma no adulto variaram consideravelmente de país para país, entre 2,8% e 15,7% em jovens adultos² e até 10% em adultos de idade mais avançada, com mais de 65 anos.³ Contudo, esta doença é frequentemente subdiagnosticada em grupos etários mais elevados e estes números poderão subestimar a verdadeira prevalência da doença no adulto.⁴ A asma coloca igualmente desafios ao diagnóstico em adultos de meia-idade e mais velhos. Existe uma sobreposição clínica e fisiológica considerável entre a asma e a DPOC, pelo que a distinção entre as duas pode ser muitas vezes pouco clara.^{5,6} «Asma» é frequentemente descrita como um termo abrangente para uma série de subgrupos clínicos sobrepostos e, nos adultos, foram propostos vários fenótipos, como a síndrome de sobreposição asma-DPOC.⁷ Esta taxonomia atual da asma e das doenças das vias aéreas é alvo de um amplo debate e pensa-se que terá uma relevância limitada na prática clínica.⁸ Considerando a crescente prevalência mundial da asma e a tendência global para uma maior esperança de vida, é necessária uma nova abordagem ao diagnóstico e à gestão da asma, adaptada a fenótipos específicos e bem definidos.

Para citar: Tan DJ, Walters EH, et al Thorax 2016;71:981-987.

Embora tenham sido propostas inúmeras classificações, poucos fenótipos do adulto foram descritos ao pormenor, sendo necessários mais estudos para deslindar a heterogeneidade da asma na meia-idade. Atualmente, foram destacados e estudados com algum pormenor os fenótipos baseados na gravidade da asma e no subtipo inflamatório. Estudos recentes, de base estatística, destacaram a idade no início da asma como uma variável discriminatória central dos *clusters* de adultos,^{9,10} embora relativamente poucos estudos tenham caracterizado as diferenças entre a doença de início precoce e de início tardio.

Os estudos transversais anteriores, que compararam a asma de início precoce e de início tardio em adultos, apresentavam limitações metodológicas, incluindo o potencial de enviesamento de memória e a não normalização dos grupos de comparação.¹¹ Estes estudos demonstraram igualmente uma destacada inconsistência ao nível da função pulmonar e da evolução clínica. Não existem atualmente estudos prospetivos que tenham comparado ao pormenor estes subgrupos baseados na idade.

Quisemos comparar as características da asma de início precoce e de início tardio atual no adulto, no âmbito de um estudo de coorte longitudinal, utilizando dados recolhidos prospetivamente desde a infância e grupos de comparação normalizados por idade. Formulámos a hipótese de que existem grandes diferenças entre a asma de início precoce e início tardio no adulto e de que a asma de início precoce tem um maior impacto na função pulmonar e na evolução clínica.

MÉTODOS

Tasmanian Longitudinal Health Study

Os métodos do estudo de base e os seguimentos subsequentes foram publicados noutro local,^{12,13} e encontram-se resumidos na Figura 1. Abreviadamente, o *Tasmanian Longitudinal Health Study* (TAHS) é uma coorte baseada na população total de crianças nascidas em 1961 e a cumprir a sua formação escolar na Tasmânia, Austrália, em 1968 (n=8583). Os participantes eram, na sua maioria, de ascendência europeia e anglo-celta. Os dados dos questionários e de espirometria foram reunidos pela primeira vez em 1968, quando os participantes tinham 7 anos de idade, tendo-se distribuído um inquérito de seguimento de grande dimensão em 1974 (13 anos de idade). Realizaram-se estudos de menor dimensão aos 21 e aos 32 anos de idade. No seguimento abrangente mais recente, entre 2002 e 2005 (44 anos de idade), recuperou-se a coorte original, submetendo-a a novo inquérito (n=5729 respostas) (ver métodos suplementares *online* E1). Dos inquiridos que responderam convidou-se uma amostra para participar num outro estudo clínico (n=2373). A seleção teve por base a participação em estudos de seguimento anteriores e foi enriquecida com indivíduos com antecedentes de asma ou bronquite. Um total de 1389 (58,5%) pessoas compareceram no laboratório.

Recolha de dados

Realizaram-se testes à função pulmonar de acordo com as *guidelines* conjuntas da *American Thoracic Society* e da *European Respiratory Society*.¹⁴ Os valores espirométricos previstos pré-broncodilatador e pós-broncodilatador (BD) foram derivados de equações de referência desenvolvidas por Hankinson *et col*.¹⁵ Realizaram-se igualmente testes cutâneos de alergia por picada para oito aeroalergénios comuns (EBOS Groups, Austrália): *Dermatophagoides pteronyssinus*, pelo de gato, *Cladosporioides*, *Alternaria tenuis*, *Penicillium mix*, *Aspergillus fumigatus*, azevém perene e oito ervas mistas.

Definições

A asma atual aos 44 anos de idade foi definida como a presença de sintomas relacionados com asma e/ou recurso a cuidados de saúde nos últimos 12 meses, e foi categorizada como doença de

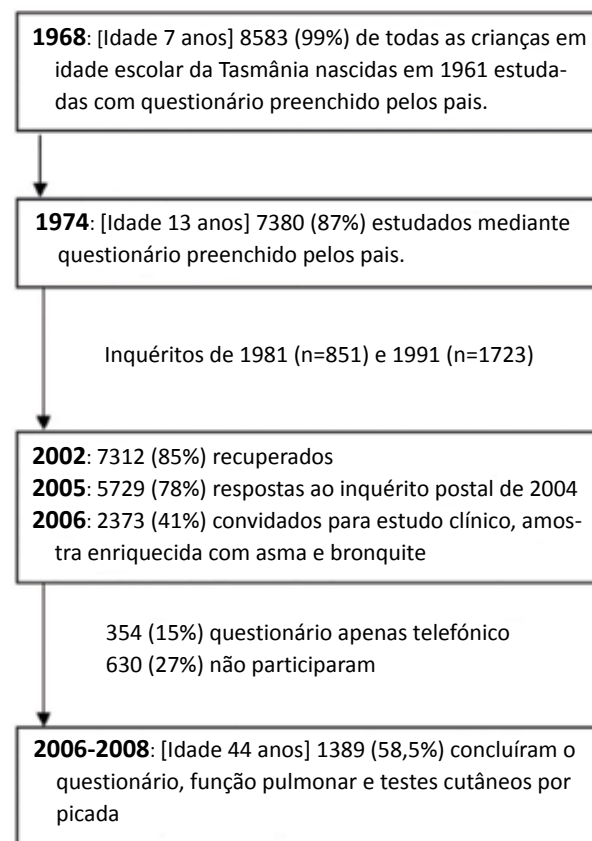


Figura 1 Desenho do estudo *Tasmanian Longitudinal Health Study* (TAHS).

início precoce (asma ou «respiração sibilante» nos inquéritos de 1968 e/ou 1974) ou de início tardio (sem asma nem respiração sibilante nos inquéritos de 1968 e 1974). Recorreu-se assim à idade de 13 anos para delinear os dois subgrupos de idade de início da doença. Os participantes que não cumpriam os critérios de asma atual, mas que responderam afirmativamente a terem tido «alguma vez» asma em qualquer um dos inquéritos de 1968, 1974 ou 2004 foram categorizados como tendo tido asma em remissão. A atopia foi definida como um resultado positivo num teste cutâneo por picada (tamanho da pápula ≥ 3 mm maior do que o controlo negativo) para um ou mais alérgenos.

A gravidade da asma baseou-se na classificação da asma pelo Conselho Nacional Australiano para a Asma (ver métodos suplementares *online* E2): asma assintomática, intermitente, persistente ligeira, persistente moderada e persistente grave. Os graus de gravidade foram separados por frequência de sintomas e exacerbações ocorridos no ano anterior. Foram desenvolvidas classificações dos sintomas de asma com base em respostas, em inquéritos, a perguntas modeladas com base nas perguntas utilizadas no sistema da classificação contínua da asma do *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), com uma escala de 0 a 8 (ver métodos suplementares *online* E3).

Análise estatística

A prevalência na população foi estimada utilizando frações de amostragem derivadas dos inquéritos postais de 1968, 1974 e 2004.

As características básicas da asma de início precoce e início tardio no adulto foram comparadas, recorrendo a modelos univariados. Foram analisadas variáveis contínuas através de regressão linear, bem como variáveis dicotómicas utilizando modelos log-binomiais. A função pulmonar e as características clínicas foram comparadas com modelos multivariados, ajustando em simultâneo para potenciais fatores confundidores e ponderações de amostragem.

As covariáveis dos modelos multivariados foram identificadas na literatura ou de análises anteriores do TAHS como potenciais fatores confundidores, associadas de modo independente à exposição e à evolução clínica. Os hábitos tabágicos, a classe social e os antecedentes familiares de doença pulmonar obstrutiva foram incluídos *a priori* como fatores confundidores. Tabagismo dos pais e infecção pulmonar na infância eram acrescentados apenas se a sua inclusão gerasse uma alteração de 10% ou superior na estimativa. As ponderações de amostragem foram derivadas mediante o cálculo da probabilidade inversa de seleção para o estudo clínico de 2006. Foi aplicado um só modelo a cada uma das categorias VEF₁ pré-BD (função pulmonar pré-BD), VEF₁ pós-BD (função pulmonar pós-BD) e classificação da asma (evoluções clínicas), tendo sido depois aplicado aos restantes parâmetros dessa categoria.

Foram igualmente avaliadas as interações entre os efeitos da asma e do tabagismo sobre a função pulmonar do adulto, em ambos os grupos definidos por idade. Todas as análises multivariadas utilizaram uma análise de casos completos (ACC) para processar os dados em falta. Os resultados das ACC foram comparados com aqueles derivados por imputação múltipla (IM) (ver métodos suplementares online E4). Todas as análises foram efetuadas com o STATA V.13.1 (Stata Corporation 2013, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS

Dos 1389 doentes que participaram no estudo laboratorial, 1308 dispunham de dados suficientes para serem categorizados como asma de início precoce (n=191), asma de início tardio (n=127), asma em remissão (n=582) ou como nunca tendo tido asma (n=408). O Quadro 1 resume as características destes 1308 participantes.

Prevalência da população reponderada

Aos 44 anos de idade, estimou-se que 7,7% (IC 95% 6,6% a 9,0%) e 7,8% (IC 95% 6,4% a 9,4%) de toda a coorte TAHS tinha asma de início precoce e de início tardio, respetivamente. Por conseguinte, entre os casos de asma nesta idade, cerca de metade tinha tido início na infância e a outra metade era asma de início tardio. Na coorte, 28,2% (IC 95% 25,7% a 30,1%) tinham asma em remissão e, consequentemente, cerca de 43,6% tinham tido asma nalgum momento das suas vidas.

Asma de início precoce vs. início tardio no adulto

A asma de início precoce do adulto apresentou uma mais forte associação a atopia e antecedentes familiares de asma, ao passo que a asma de início tardio do adulto estava mais fortemente associada ao sexo feminino, a hábitos tabágicos atuais e a uma classe socioeconómica baixa. Ambos os grupos apresentavam um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado (p=0,99) e não se registou uma diferença significativa na história de rinite (p=0,54) ou eczema (p=0,25) ao longo da vida, terapêutica atual com corticosteroide inalado (CSI) (p=0,53) ou utilização atual de CSI+agonista dos recetores β₂ de longa ação (p=0,12).

Ao ajustar apenas para a idade, o sexo e a altura, não se registaram diferenças significativas na função pulmonar entre os dois grupos, mas quando se incluíram outros potenciais confundidores em modelos multivariados, verificou-se que a função pulmonar era consistentemente pior em adultos com doença de início precoce (Quadro 2). Este achado aplicou-se à espirometria tanto pré como pós-BD. A variável chave responsável por esta alteração da estimativa foram os hábitos tabágicos. Um ajuste adicional quanto à função pulmonar na infância não atenuou a diferença média na função pulmonar entre os dois grupos. A reversibilidade do BD não foi significativamente diferente entre os dois grupos (p=0,30).

Não se observaram diferenças significativas no que toca à classificação de gravidade da asma entre os fenótipos de início precoce e tardio (Quadro 3). Entre os sintomas de asma individuais, os sintomas noturnos de «acordar devido a uma crise de falta de ar no último ano» e «acordar com um aperto no peito no último ano» foram mais frequentes em adultos com asma de início precoce. A hospitalização devido a asma no último ano foi também mais elevada no grupo de início precoce. Estes achados não se alteraram ao adicionar-se a utilização atual de CSI aos modelos multivariados.

Interação asma/tabagismo e função pulmonar pós-BD

Observámos uma interação bidirecional entre os efeitos da asma de início tardio e hábitos tabágicos ativos sobre o VEF₁/CVF pós-BD (Quadro 4). Os asmáticos de início tardio que fumavam ativamente (≥1 ano-maço de história de tabagismo) apresentavam reduções de VEF₁/CVF pós-BD significativamente superiores aos efeitos individuais da asma de início tardio e do consumo de tabaco combinados (valor de p para a interação=0,01). A redução de VEF₁/CVF devido

Quadro 1 Características dos grupos do estudo

	Início precoce (n=191) Média (DP)	Início tardio (n=127) Média (DP)	Em remissão (n=582) Média (DP)	Nunca teve asma (n=408) Média (DP)	Início precoce vs. início tardio Média (DP)
IMC, kg/m ²	29,1 (6%)	29,1 (6,9)	28,9 (6,5)	27,2 (5,6)	-0,01 (-1,52 a 1,50)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	RR (IC 95%)
Sexo feminino	95 (50)	90 (71)	266 (46)	266 (46)	0,70 (0,59 a 0,84) †
Fuma?					
Nunca	93 (43)	49 (39)	226 (39)	181 (44)	-
Ex-fumador	56 (29)	34 (27)	185 (32)	120 (29)	0,87 (0,50 a 1,50)
Anos-maço, mediana [IQR]	6,8 (1,2-11,9)	8,4 (2,2-25,5)	6,3 (2,0-16,3)	7,9 (2,0-14,4)	
Fuma atualmente	41 (22)	44 (35)	170 (29)	107 (26)	0,49 (0,28 a 0,85)*
Anos-maço, mediana [IQR]	22,9 (17,6-29,0)	24 (10,2-32,0)	20,3 (9,6-28,8)	21 (12,0-28,0)	
Classe social					
1 (mais alta)	57 (30)	29 (23)	173 (30)	112 (28)	-
2	16 (8)	14 (11)	67 (12)	54 (13)	0,58 (0,25 a 1,35)
3	42 (22)	13 (10)	125 (22)	83 (20)	1,64 (0,76 a 3,54)
4	34 (18)	31 (25)	103 (18)	71 (18)	0,56 (0,29 a 1,08)
5	40 (21)	39 (31)	111 (19)	85 (21)	0,52 (0,28 a 0,98)*
AF asma	132 (71)	59 (49)	311 (56)	151 (38)	1,45 (1,18 a 1,78) †
Atópica	153 (80)	75 (59)	329 (57)	173 (42)	1,36 (1,15 a 1,59) †
Rinite (alguma vez)	158 (83)	108 (86)	364 (63)	180 (44)	0,97 (0,88 a 1,07)
Eczema (alguma vez)	119 (63)	70 (56)	262 (45)	124 (31)	1,11 (0,92 a 1,35)
CSI (atualmente)	19 (10)	10 (8)	-	-	1,26 (0,61 a 2,63)
CSI+LABA (atualmente)	37 (19)	16 (14)	-	-	1,54 (0,89 a 2,64)

*p<0,05; †p<0,001.

IMC, índice de massa corporal; AF, antecedentes familiares; CSI, corticosteroide inalado; LABA, agonista dos recetores β₂ de longa ação; DM, diferença média; RR, *risk ratio*. O texto a negrito identifica os resultados que alcançaram significância estatística (p<0,05).

Quadro 2 Diferença na função pulmonar entre a asma de início precoce e tardio no adulto

	Início precoce (n=191) Média (DP)	Início tardio (n=127) Média (DP)	Diferença média não ajustada DM (IC 95%)	Diferença média ajustada† DM (IC 95%)
Pré-BD (% prevista)				
VEF ₁	87,2 (16,5)	90,1 (15,2)	-2,8 (-6,4 a 0,8)	-2,7 (-6,3 a 0,9)
CVF	95,0 (13,3)	96,1 (12,8)	-1,1 (-4,1 a 1,9)	0,1 (-3,0 a 3,2)
VEF1/CVF	91,1 (10,9)	92,7 (9,6)	-1,6 (-3,9 a 0,8)	-2,8 (-5,3 a -0,3)
FEF ₂₅₋₇₅	73,6 (29,9)	77,1 (27,7)	-3,5 (-10,1 a 3,0)	-7,0 (-14,5 a 0,5)
Pós-BD (% prevista)				
VEF ₁	91,6 (15,0)	94,5 (14,2)	-3,0 (-6,3 a 0,4)	-2,4 (-5,8 a 0,9)
CVF	96,8 (12,6)	97,8 (12,1)	-1,1 (-3,9 a 1,8)	0,3 (-2,9 a 3,4)
VEF1/CVF	94,2 (10,7)	95,8 (9,2)	-1,6 (-3,9 a 0,7)	-2,6 (-5,0 a 0,1)*
FEF ₂₅₋₇₅	83,2 (31,0)	89,0 (29,8)	-5,8 (-12,7 a 1,1)	-8,7 (-16,6 a 0,7)*
Reversibilidade, %Δ	6,0 (7,7)	5,5 (6,4)	0,4 (-1,2 a 2,1)	0,9 (-0,8 a 2,5)

*p<0,05; †p<0,001.

IMC, índice de massa corporal; AF, antecedentes familiares; CSI, corticosteroide inalado; LABA, agonista dos receptores β₂ de longa ação; DM, diferença média; RR, *risk ratio*. O texto a negrito identifica os resultados que alcançaram significância estatística (p<0,05).

a esta interação foi de 5,0% unidades previstas. Tal equivalia a uma perda de VEF₁/CVF absoluta de 3,9% nos homens e de 4,1% nas mulheres. Esta interação não se evidenciou em adultos com doença de início precoce (valor de p para a interação=0,34) (Quadro 5). O ajuste para uma medição contínua dos anos-maço de história de tabagismo não alterou significativamente os resultados.

Asma em remissão

Os adultos com asma em remissão apresentavam uma função pulmonar similar à do grupo de controle, com apenas evidências ligeiras de limitação do fluxo de ar. O tamanho do efeito foi consideravelmente inferior ao da asma de início precoce ou tardio (ver resultados suplementares *online* E1).

IM para processamento de dados em falta

A proporção de dados em falta nas variáveis confundidoras variou entre 2% para a classe social e 3% para os hábitos tabágicos. Os resultados da análise IM (ver resultados suplementares *online* E2-E5) foram semelhantes aos da ACC, tendo-se observado apenas ligeiras diferenças para a associação estimada a sintomas de asma noturna. Antes e após a imputação, as associações entre a asma de início precoce e «acordar com aperto no peito no último ano» foram uma *risk ratio* (RR) de 1,39 (IC 95% 1,01 a 1,90) e RR 1,25 (IC 95% 0,94 a 1,66), respetivamente.

DISCUSSÃO

A asma é uma doença frequente, sendo que mais de 15% desta amostra de indivíduos de meia-idade tinha asma atual con-

forme definido no nosso estudo. Entre estes indivíduos, metade tinha doença de início precoce persistente até à idade adulta, ao passo que a outra metade tinha doença de início tardio.

As principais características associadas à asma de início precoce do adulto foram a atopia e antecedentes familiares de asma, ao passo que a asma de início tardio do adulto estava mais associada ao sexo feminino, a hábitos tabágicos atuais e uma classe socioeconómica baixa. O impacto da asma de início precoce sobre a função pulmonar foi consideravelmente superior ao da asma de início tardio, embora a gravidade da asma e a classificação global dos sintomas de asma não tenham sido significativamente diferentes entre os grupos. Pelo contrário, os sintomas noturnos e os internamentos hospitalares no ano anterior foram ambos mais frequentes em adultos com doença de início precoce.

Os nossos resultados reafirmam que a idade no início de manifestação da doença constitui um fator distintivo importante dos fenótipos da asma do adulto. Embora, clinicamente, nos adultos com asma de início precoce e tardio a gravidade global da doença e a frequência dos sintomas sejam semelhantes, diferenças essenciais nas suas características sociodemográficas sugerem que os dois fenótipos poderão apresentar diferenças no que toca aos fatores etiológicos e às respetivas fisiopatologias detalhadas.

Prevalência da população reponderada

Embora a prevalência de «asma atual» e de «nunca teve asma» identificada no nosso estudo tenha sido elevada comparativamente com as normas internacionais, estes achados não foram

Quadro 3 Diferença na evolução clínica entre a asma de início precoce e tardio no adulto

	Início precoce (n=191) Mediana [IQR]	Início tardio (n=127) Mediana [IQR]	Estimativas não ajustadas DM (IC 95%)	Estimativas ajustadas† DM (IC 95%)
Classificação da asma‡	4 (2-6)	4 (3-5)	-0,1 (-0,5 a 0,4)	0,9 (-0,0 a 1,8)
	N (%)	N (%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Sibilância com dispneia (último ano)‡	109 (57)	78 (61)	0,93 (0,78 a 1,12)	1,12 (0,88 a 1,43)
Acordou com aperto no peito (último ano)‡	98 (51)	56 (44)	1,16 (0,92 a 1,48)	1,39 (1,01 a 1,90)*
Acordou com falta de ar (último ano)‡	65 (34)	36 (28)	1,20 (0,85 a 1,69)	1,53 (1,02 a 2,30)*
Dispneia (após exercício)‡	57 (30)	52 (41)	0,73 (0,54 a 0,99)	0,88 (0,61 a 1,27)
Dispneia (em repouso)	17 (9)	15 (12)	0,75 (0,39 a 1,45)	1,07 (0,51 a 2,21)
Gravidade da asma‡				
Assintomática	36 (22)	20 (20)	-	-
Intermitente	48 (30)	21 (21)	1,27 (0,60 a 2,69)	1,82 (0,69 a 4,78)
Ligeira, persistente	31 (19)	26 (26)	0,66 (0,31 a 1,41)	0,98 (0,38 a 2,53)
Moderada, persistente	31 (19)	20 (20)	0,86 (0,39 a 1,89)	1,28 (0,44 a 3,68)
Grave, persistente	16 (10)	13 (13)	0,68 (0,27 a 1,70)	1,01 (0,34 a 2,95)
Hospitalização devido a asma (último ano)	4 (2)	0 (0)	-	-

*p<0,05.

†Ajustada quanto a sexo, idade, hábitos tabágicos, classe social, antecedentes familiares de doença pulmonar obstrutiva, infeções pulmonares na infância.

‡Análise realizada recorrendo a regressão de Poisson com uma variância do erro robusta. DT, diferença de taxa; RR, *risk ratio*.

O texto a negrito identifica os resultados que alcançaram significância estatística (p<0,05).

Quadro 4 Interação entre e asma de início tardio e tabagismo no VEF₁/CVF pós-BD (% prevista)

	Fumar (≥1 ano-maço)	VEF ₁ /CVF pós-BD	P _(Interação)
Controlo (nunca teve asma)	Não	Referência	
	Sim	-1,94 (-3,34 a -0,54)*	
Início tardio	Não	-0,65 (-0,34 a 2,04)	0,01
	Sim	-7,61 (-10,26 a -4,97) †	

Ajustada quanto a hábitos tabágicos, classe social, antecedentes familiares de doença pulmonar obstrutiva, infeções pulmonares na infância.

*p<0,01; †p<0,001.

BD, broncodilatador.

O texto a negrito identifica os resultados que alcançaram significância estatística. (p<0,05).

totalmente inesperados. A Austrália é conhecida por ter uma das mais elevadas taxas de asma em todo o mundo, sendo as estimativas da prevalência atual da asma calculadas no ECRHS (Austrália) e num estudo baseado em Melbourne comparáveis às do TAHS (11,9% e 17,4%, respetivamente).^{16,17} A natureza prospetiva do nosso estudo implicou também que as estimativas de prevalência da asma em remissão fossem provavelmente superiores, mas mais precisas, do que as de estudos transversais anteriores. A corroborar este achado, demonstrámos anteriormente que até 34% dos adultos não se recordam de ter tido asma na primeira infância, ao passo que apenas 3% se recordam incorretamente de ter tido asma na infância quando, na verdade, não tiveram.¹⁸ Por outro lado, a nossa definição de asma incluiu igualmente a sibilância, que poderá nem sempre ser representativa da asma, especialmente em grupos etários mais jovens.

Características de base e etiologia

Os fatores familiares parecem desempenhar um papel mais importante na asma de início precoce do adulto, a qual se manifesta frequentemente como asma atópica na infância, persistindo na idade adulta.¹⁹ Foi já anteriormente relatada a relação entre a asma persistente de início precoce e os antecedentes familiares; além disso, estudos de associação a nível genómico associaram adicionalmente variantes genéticas específicas a uma maior suscetibilidade à manifestação da asma na infância.^{20,21} Mais recentemente, o consórcio GABRIEL demonstrou que, embora a asma de início precoce e a asma de início tardio partilhem uma série de suscetibilidades genéticas, existem claras diferenças de suscetibilidade entre os dois grupos. Entre as variantes genéticas comuns às duas, foram relatados efeitos geralmente mais acentuados na asma de início na infância.²² Até à atualidade, estes estudos têm sido transversais.

Pelo contrário, a asma de início tardio do adulto apresenta provavelmente diferenças no plano biológico.²⁰ Estão a surgir evidências que corroboram o papel desempenhado pelos antecedentes reprodutivos da mulher na patogénese da asma de início no adulto, especialmente no que diz respeito à contraceção e à terapêutica de substituição hormonal.^{23,24} A incidência da asma nas mulheres varia igualmente de acordo com o momento de ocorrência dos principais padrões biológicos de alterações hormonais ao longo da vida, muito em particular durante a

Quadro 5 Interação entre e asma de início precoce e tabagismo no VEF₁/CVF pós-BD (% prevista)

	Fumar (≥1 ano-maço)	VEF ₁ /CVF pós-BD	P _(Interação)
Controlo (nunca teve asma)	Não	Referência	
	Sim	-1,96 (-3,36 a -0,57)*	
Início precoce	Não	-5,16 (-6,97 a -3,35)†	0,34
	Sim	-8,83 (-11,78 a -5,89) †	

Ajustada quanto a hábitos tabágicos, classe social, antecedentes familiares de doença pulmonar obstrutiva, infeções pulmonares na infância.

*p<0,01; †p<0,001.

BD, broncodilatador.

puberdade e a menopausa.^{25,26} Os hábitos tabágicos constituem outro fator de risco bem documentado para o início de manifestação da asma, apesar de os dados epidemiológicos não serem consistentes.²⁷ Os nossos achados corroboram a hipótese de que a asma de início tardio possa estar relacionada com as hormonas femininas e com os hábitos tabágicos atuais. A associação entre estatuto socioeconómico e asma de início tardio poderá refletir o maior número de fumadores neste grupo, mas poderá também ser, em parte, atribuído a fatores relacionados com estilo de vida, humidade no ambiente doméstico e exposição a fungos, além de um menor acesso a cuidados de saúde.²⁸

Biomarcadores

Embora não incluídos neste artigo, descrevemos anteriormente os perfis citocínicos da asma de início precoce e início tardio aos 44 anos de idade.²⁹ A análise demonstrou que, entre as citocinas IL-4, 5, 6, 8, 10 e TNF-α, a IL-4 era significativamente mais reduzida em adultos com asma de início tardio face aos que tinham asma de início precoce. A IL-4 está bem reconhecida como um mediador de inflamação alérgica, desempenhando funções críticas no desenvolvimento e na resposta das células Th2.³⁰ Este achado é consistente com a nossa análise atual e sustenta a noção de que a asma de início precoce e a asma de início tardio apresentam diferenças na fisiopatologia subjacente. Há a destacar que a IL-5, reconhecida pela sua associação à asma eosinofílica, não se distinguiu entre os dois grupos.

Função pulmonar

Os relatos anteriores da diferença na função pulmonar entre a asma de início precoce e início tardio em adultos eram amplamente inconsistentes.³¹⁻³³ A nossa análise demonstrou que, aos 44 anos de idade, o impacto cumulativo da asma de início precoce é consideravelmente superior ao da doença de início tardio. As medidas da função pulmonar, tanto das grandes como das pequenas vias aéreas (VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅), foram inferiores nos adultos com asma de início precoce. Este achado foi consistente com a espirometria medida antes e após um BD inalado. Uma vez que não se registou qualquer diferença na CVF dos dois grupos, esta obstrução do fluxo aéreo está associada a uma redução desproporcionada do VEF₁. Além do mais, embora a asma de início tardio tenha sido associada a uma menor reversibilidade do BD,^{32,34} não observámos uma diferença significativa nesta medição entre os dois grupos.

Há a destacar que a nossa análise não pôde considerar a duração da doença, uma vez que esta estava intrinsecamente relacionada com a idade de início da asma, que era a característica distintiva dos nossos dois grupos. A medida em que uma menor função pulmonar aos 44 anos de idade se deve a défices estabelecidos na infância (e a uma função pulmonar máxima atingida reduzida no início da idade adulta) ou a um maior declínio da função pulmonar ao longo do tempo é algo que merece o máximo interesse. Infelizmente, realizou-se a medição da função pulmonar num número apenas muito reduzido de participantes, nos seguimentos efetuados entre os 13 e os 44 anos de idade. Dada esta ausência de dados sobre a função pulmonar, infelizmente não nos é possível verificar a função pulmonar máxima atingida e, logo, o impacto da asma de início precoce ou tardio no declínio da função pulmonar. Um seguimento longitudinal destes subgrupos, tal como está atualmente a ser feito no TAHS, proporcionará novas informações sobre o seu impacto no declínio da função pulmonar na idade adulta mais avançada.

Interação asma-tabagismo

As interações entre a asma e os hábitos tabágicos foram exploradas com algum pormenor e poderão ser um potencial mecanismo subjacente à sobreposição entre a asma e a DPOC. Até à data, poucos estudos avaliaram estas interações relativamente aos fenótipos associados à idade de início.³⁵ Uma análise anterior do TAHS relatou interações entre a asma e os hábitos tabágicos, tanto

na asma de início precoce como de início tardio.³⁶ Contudo, o estudo utilizou um ponto de corte da idade de 20 anos para delinear os dois grupos. Conjuntamente com estes achados, o nosso estudo sugere que, embora o tabagismo seja um fator de risco importante no que toca à obstrução fixa das vias aéreas em indivíduos normais, nos adultos com asma e, em particular, naqueles com início da doença após os 13 anos de idade, o risco é muito maior. Esta interação poderá explicar por que motivo alguns estudos relataram uma maior obstrução fixa das vias aéreas nos asmáticos com início tardio.³⁷ Por fim, a nossa análise de interação revelou que a obstrução fixa das vias aéreas nos asmáticos de início tardio podia ser amplamente atribuída aos efeitos do tabagismo (tanto independentemente como através da interação asma-tabagismo), ao passo que a asma de início precoce constituía, por si só, um forte fator de risco independente agravado pelo tabagismo.

Pontos fortes e limitações

Existem vários pontos fortes que distinguem o nosso estudo da literatura anterior. Em primeiro lugar, o *Tasmanian Longitudinal Cohort Study* é uma coorte baseada em toda a população, o que nos permitiu estimar com precisão a prevalência da asma atual numa amostra de indivíduos de meia-idade. Em segundo lugar, os dados sobre a idade no início da asma foram recolhidos prospetivamente, pelo que foi possível categorizar mais fiavelmente os participantes como de início precoce ou tardio. Os estudos transversais anteriores basearam-se unicamente em dados retrospectivos recolhidos na idade adulta, estando assim sujeitos a enviesamento de memória, o que demonstradamente conduziu a uma classificação diferencial incorreta.^{18 38 39} Por fim, os nossos indivíduos foram normalizados com base na idade devido à natureza do recrutamento original e um extenso conjunto de dados permite-nos considerar os efeitos de um potencial confundimento na análise estatística.

Deve realçar-se que o nosso estudo utilizou um único ponto de corte de idade de início da doença. Escolheram-se os 13 anos como a idade mais consistente com a literatura anterior,¹¹ além de que representa a idade em que a prevalência da asma muda, deixando de ser mais elevada nos indivíduos do sexo masculino e passando a ser mais elevada no sexo feminino. É provável que estes subgrupos possam ser ainda mais afinados, não só através do ponto de corte da idade, mas também em combinação com outras variáveis importantes, como a atopia ou o subtipo inflamatório. Parecem promissores novos métodos estatísticos de determinação dos fenótipos da asma com base em múltiplas variáveis.^{9 10} Abordagens baseadas em *clusters* que incorporem dados clínicos objetivos, como a idade no início da doença, com marcadores genéticos e biológicos, poderão facilitar o desenvolvimento de fenótipos clinicamente relevantes e específicos de cada tratamento.

CONCLUSÃO

Este estudo utilizou dados recolhidos prospetivamente para verificar a prevalência dos fenótipos de asma atual de início precoce e início tardio, numa grande coorte baseada na população. As principais diferenças que distinguem os dois fenótipos incluem a sua associação relativa com fatores familiares comparativamente com fatores ambientais. Clinicamente, ambos os grupos aparentam a mesma gravidade da doença, apesar de esta apresentar durações diferentes. Pelo contrário, a asma de início precoce foi associada a uma obstrução das vias aéreas pré e pós-BD significativamente superior, a uma maior frequência de sintomas noturnos e à hospitalização devido a asma no ano anterior. Globalmente, este estudo vem reafirmar que a idade de início da doença constitui um determinante importante para diferentes fenótipos da asma no adulto.

Afiliações dos autores

¹Allergy and Lung Health Unit, Centre for Epidemiology and Biostatistics, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

²NHMRC Centre of Research Excellence for Chronic Respiratory Disease, School of Medicine, University of Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia

³Menzies Research Institute, Hobart, Tasmania, Australia

⁴Murdoch Children Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia

⁵Biostatistics Unit, Centre for Epidemiology and Biostatistics, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

⁶Department of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

⁷Department of Allergy Immunology and Respiratory Medicine, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

⁸Department of Medicine, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

⁹Gold Coast Hospital, Southport, Queensland, Australia

¹⁰Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria, Melbourne, Victoria, Australia

¹¹Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

Agradecimentos Queremos agradecer aos participantes e aos primeiros Investigadores do estudo Tasmanian Longitudinal Health Study (TAHS). Agradecemos a Mark Jenkins, do Centre for Epidemiology and Biostatistics, University of Melbourne, Australia, que é um investigador do TAHS mas não um co-autor do manuscrito pela sua ajuda na obtenção de financiamento e na recolha de dados. Também agradecemos a todos os cientistas da área respiratória que recolheram dados nos laboratórios de função pulmonar da Tasmânia, Victoria, Queensland e New South Wales; os entrevistadores da pesquisa, os operadores da introdução de dados e dos papéis organizacionais: Cathryn Wharton e Dr Desirée Mészáros. O escritório de arquivos da Tasmânia forneceu dados de 1968 a 1974, questionários TAHS e cópias dos registos médicos da escola.

Contribuições Concepção e desenho do estudo: SCD, EHW, MJA, DPJ, GGG e JLH. Aquisição de dados: SCD, EHW, MJA, MCM, PST, IF, SM, DPJ e JAB. Análise e interpretação dos dados: DJY, SCD, JLP, JAB, AS, PHR e EHW. Elaboração do manuscrito: DJT, JLP, SCD e EHW. Revisão crítica do manuscrito para conteúdo intelectual: todos os autores. Análise estatística: DJT, JLP, JAB, PHR e SCD. Obtenção de fundos: SCD, EHW, SM, MJA, DPJ e JLH. Material de apoio técnico e administrativo: SCD. Supervisão do estudo: SCD, EHW, JLP e JAB.

Financiamento Apoiado pelo National Health eMedical Research Council da Australia grant 299901; Clifford Craig Medical Research Trust of Tasmania; Victorian, Queensland e Tasmanian Asthma Foundations e pelo Australian Lung Foundation.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Human Ethics Review Committees at The Universities of Melbourne, Tasmania and New South Wales, the Alfred Hospital, and Royal Brisbane and Women's Hospital Health Service District. O consentimento escrito informativo foi obtido de todos os participantes.

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

REFERÊNCIAS

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143–78.
- Basagaña X, Sunyer J, Kogevinas M, et al. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Epidemiol* 2004;160:178–88.
- Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803–13.
- Enright PL, McClelland RL, Newman AB, et al. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Cardiovascular Health Study Research Group*. *Chest* 1999;116:603–13.
- Beasley R, Weatherall M, Travers J, et al. Time to define the disorders of the syndrome of COPD. *Lancet* 2009;374:670–2.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728–35.
- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331–7.
- Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–9.
- 9 Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315–23.
- Tan DJ, Walters EH, Perret JL, et al. Age-of-onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:109–23.
- Gibson HB, Silverstone H, Gandevia B, et al. Respiratory disorders in seven-year-old children in Tasmania. Aims, methods and administration of the survey. *Med J Aust* 1969;2:201–5.
- Giles GG, Lickiss N, Gibson HB, et al. Respiratory symptoms in Tasmanian adolescents: a follow up of the 1961 birth cohort. *Aust N Z J Med* 1984;14:631–7.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179–87.
- Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687–95.
- Abramson M, Kutin J, Czarny D, et al. The prevalence of asthma and respiratory symptoms among young adults: is it increasing in Australia? *J Asthma* 1996;33:189–96.
- Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Who remembers whether they had asthma as children? *J Asthma* 2006;43:727–30.
- London SJ, James Gauderman W, Avol E, et al. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001;12:577–83.
- Bouzigon E, Corda E, Aschard H, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985–94.
- Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470–3.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211–21.
- Jenkins MA, Dharmage SC, Flander LB, et al. Parity and decreased use of oral contraceptives as predictors of asthma in young women. *Clin Exp Allergy* 2006;36:609–13.
- Romieu J, Fabre A, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax* 2010;65:292–7.
- Almqvist C, Worm M, Leynaert B, working group of GALENWP. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GAZLEN review. *Allergy* 2008;63:47–57.
- Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Lung function, respiratory symptoms, and the menopausal transition. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:72–80.e3.
- Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *Eur Respir J* 2013;41:716–26.
- Matheson MC, Abramson MJ, Dharmage SC, et al. Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:907–13.
- Kandane-Rathnayake RK, Tang ML, Simpson JA, et al. Adult serum cytokine concentrations and the persistence of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:342–50.
- Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* 2001;2:66–70.
- Holguin F, Comhair SA, Hazen SL, et al. An association between L-arginine/ asymmetric dimethyl arginine balance, obesity, and the age of asthma onset phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:153–9.
- Hsu JY, King SL, Kuo BI, et al. Age of onset and the characteristics of asthma. *Respirology* 2004;9:369–72.
- Ségala C, Priol G, Soussan D, et al. Asthma in adults: comparison of adult-onset asthma with childhood-onset asthma relapsing in adulthood. *Allergy* 2000;55:634–40.
- Rossall M, Cadden P, Kolsum U, et al. A comparison of the clinical and induced sputum characteristics of early- and late-onset asthma. *Lung* 2012;190:459–62.
- Perret JL, Walters EH, Abramson MJ, et al. The independent and combined effects of lifetime smoke exposures and asthma as they relate to COPD. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:503–14.
- Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:42–8.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–8.
- Brogger J, Eagan T, Eide GE, et al. Bias in retrospective studies of trends in asthma incidence. *Eur Respir J* 2004;23:281–6.
- Strachan DP, Griffiths JM, Johnston ID, et al. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0–35. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(Pt 1):1629–35.

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



RV/JUN16/003

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 recitadas durante longos períodos (ocorrência muito menos provável do que com corticosteroides orais). Incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicómotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças). Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas. **Hiperglicémia** Notificados casos de aumentos nos níveis de glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus. **Pneumonia em doentes com DPOC:** Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos. Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados. Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave. **Pneumonia em doentes com asma:** A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 mcg foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 mcg ou placebo. Não foram identificados fatores de risco. **Excipientes:** Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações:** **Frequentes** - Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta. **Doenças do sistema imunitário:** **Raros** - Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes** - Cefaleia **Raros** Tremor. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Raros** - Ansiedade. **Doenças cardíacas:** **Pouco frequentes** - Extra-sístoles, **Raros** - Palpitações, taquicardia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** **Muito frequentes** - Nasofaringite, **Frequentes** - Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonía. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes** - Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, dor, dorsalgia, fraturas, espasmos musculares. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequentes** - Pirexia. **TITULAR DA AIM:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** outubro 2016. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; **Regime de comparticipação:** Escalão B. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso, contactar a Secção de Assuntos Médicos de BIAL - Portela & C^ª, S.A. Tel.: 229866100. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM: BIAL-Portela & C^ª S.A. - À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S.Mamede do Coronado. • NIPC 500 220 913. DIDSAM161108

Brimica[®]

Genuair[®]

brometo de acilidínio + formoterol

NOVO

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

Referências bibliográficas:

- 1) Brimica Genuair. Resumo das características do medicamento. Última revisão: 22/08/2016
 - 2) D'Urzo AD, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acilidínio brometo/formoterol fumarato: the 24-week randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res. 2014; 15(1):123.
- RCM disponível a pedido.

Bim/34_1/2017



A. MENARINI PORTUGAL

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

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

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

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

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