

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®

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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

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

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

estudado nesta população. **Broncospasmo paradoxal:** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Não se destina a utilização aguda:** Não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. **Deterioração da doença:** O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controlo. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento, deve realizar-se uma reavaliação ao doente e ao regime de tratamento da DPOC. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave. **Atividade antimuscarínica:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado. **Hipocaliemia:** A diminuição no potássio sérico é normalmente transitória, não necessitando de suplementação. Deve tomar-se precaução quando é utilizado com outros medicamentos que também têm o potencial para causar hipocaliemia. **Hiperglicemia:** Pode produzir hiperglicemia transitória em alguns doentes. Após o início do tratamento a glucose plasmática deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes diabéticos. **Condições coexistentes:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas ou tirotóxicose e em doentes que respondem involuntariamente a agonistas beta₂ adrenérgicos. **Excipientes:** Cada dose contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono- hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** A reação adversa mais frequentemente notificada foi nasofaringite. **Infeções e infestações** Frequentes

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society
Impact Factor: 8.121

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 Mohkelesi (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 2 Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood março-abril 2017

Edição Portuguesa N.º 2 março / abril 2017 - Volume 1

53 Editorial

55 Editorial

55 Macrólidos, inflamação e o microbioma pulmonar: desmatar a teia da causalidade

57 Artigo original

57 Os anti-histamínicos são eficazes em crianças?
Uma revisão das evidências

62 Epidemiologia respiratória

62 Efeitos de crescer em ambiente agrícola (quinta) sobre a função pulmonar do adulto e os fenótipos de alergia: estudo internacional baseado na população

70 Bronquiectasias e risco de doença cardiovascular: estudo baseado na população

76 Asma

76 Precisão da FE_{NO} no diagnóstico da asma: uma revisão sistemática

84 Doença pulmonar obstrutiva crónica

84 Diferenças na perceção da dispneia em doentes com DPOC com exacerbações frequentes e infrequentes

89 Programa abrangente de cuidados a doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica: um ensaio aleatorizado controlado



Thorax

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

Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:

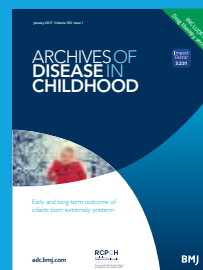
Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

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



Editor in Chief

Martin Ward Platt

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Imti Choonara (Drug Therapy)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.231

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

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic Society

Professor MDL Morgan

Publisher

Claire Rawlinson

Associate Publisher

Henry Spilberg

Guidelines for Authors and Reviewers

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

Impact Factor: 8.121

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

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

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

Statistical Editors

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

Journal Club Editor

J Quint (UK)

Contact Details

Editorial Office

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

British Thoracic Society

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

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions

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

Display Advertising Sales

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

Online Sales Advertising

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

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

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Production Editor

Emma Chan
E: production.thorax@bmj.com

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2017

Print
£752; US\$1832; €1268

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

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

Personal Rates 2017

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

Online only
£173; US\$338; €234

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

Editorial

A primeira edição em língua portuguesa de artigos selecionados das revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood* foi um sucesso. Estamos certos que os leitores apreciaram a seleção de artigos feita pela equipa de Diretores Médicos posteriormente traduzida para português de forma a tornar mais acessível a leitura dos trabalhos.

O nosso público-alvo é a comunidade científica de língua Portuguesa, em particular os que se interessam pela área das doenças respiratórias. Foi para eles que aceitámos a tarefa de ler e selecionar artigos científicos, o que tem constituído um desafio interessante, por nos permitir uma leitura crítica das revistas e uma ponderação sobre as melhores escolhas, sabendo que a seleção está limitada pelos artigos que foram publicados nas edições originais das duas revistas nos últimos dois ou três meses. Seria interessante perceber se estamos a conseguir ir ao encontro do interesse e das necessidades dos leitores.

A revista serve igualmente para levar ao conhecimento da comunidade científica a realização de reuniões e eventos científicos relevantes.

Vem a propósito a informação sobre um importante evento científico internacional que irá ocorrer de 31 de Maio a 2 de Junho de 2018, no Porto: a **1st Ibero-American Primary Care Respiratory Conference e 9th World Conference of the International Primary Care Respiratory Group** cujo lema é “Saúde Respiratória - Acrescentar Valor num Mundo com Recursos Limitados”. A Conferência oferece uma oportunidade de atualização abrangente sobre as melhores práticas em cuidados respiratórios e uma oportunidade para ouvir, apresentar e debater a mais recente investigação e reflexões em medicina respiratória.

A organização aposta numa participação importante de colegas Portugueses, internos de MGF, jovens médicos de família e internos de pneumologia, imunoalergologia e pediatria. Espera-se que estes apresentem os seus trabalhos científicos de investigação original, ideias ou projetos de investigação e possam assistir a sessões clínicas e a *workshops* aproveitando a oportunidade da presença de muitos membros e convidados do IPCRG de elevado prestígio científico.

Acreditamos que este segundo número da revista continue a ir ao encontro do vosso interesse. Os artigos selecionados incluem temas diversos, como uma revisão sobre a eficácia dos anti-histamínicos em crianças, os efeitos benéficos do crescimento numa exploração agrícola sobre função pulmonar na idade adulta, a precisão da FE_{NO} no diagnóstico de asma ou as diferenças na perceção da dispneia em doentes com DPOC com exacerbações.

Esperamos que a seleção seja do vosso agrado e desejamos uma boa leitura.

Jaime Correia de Sousa

Interim 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
Rachel Kneen
Stephanie Läer
Vic Larcher
Claire Lemer
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 Oruamabo (Nigeria)
A Tenore (Italy)
A Thomas (UK)
R Viner (UK)
C Verity (UK)
Y Yamashiro (Japan)

Statistical Advisors

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



The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

**Problem solving in clinical
practice**
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber



Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

T: +44 (0)20 7383 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>

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)

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)

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

Macrólidos, inflamação e o microbioma pulmonar: desembranhar a teia da causalidade

Robert P Dickson,¹ Alison Morris^{2,3}

Na última década, a nossa compreensão da microbiologia das vias respiratórias sofreu uma revolução, com a introdução de técnicas de identificação microbiana independentes de cultura.¹ Os pulmões, em tempos considerados estéreis na ausência de infecção, têm vindo consistentemente a demonstrar que contêm comunidades microbianas diversificadas, mesmo quando saudáveis.² Uma observação consistente nesta área consiste em que, em virtualmente todas as comparações efetuadas até ao momento, a microbiota pulmonar de indivíduos saudáveis é diferente da microbiota pulmonar de indivíduos com doença pulmonar aguda e crónica. Ainda assim, esta área enfrenta uma questão crucial e difícil: as comunidades bacterianas no pulmão estão alteradas devido a doença respiratória ou os pulmões dos nossos doentes estão enfermos devido à alteração das suas comunidades bacterianas?

Neste contexto, determinar a causa e o efeito é uma tarefa intimidante: o microbioma e a resposta do hospedeiro estão tão estreitamente entrelaçados que se torna difícil tentar isolar os efeitos de cada um, tanto do ponto de vista prático como conceptual. A maioria dos estudos realizados até ao momento na área, atualmente em ascensão, sobre o microbioma pulmonar foram retrospectivos e descritivos, com muitas correlações provocadoras, mas sem dados sobre o sentido de causalidade. Poucos estudos longitudinais forneceram formas de determinar temporalmente se a disbiose ocorre antes da doença pulmonar ou vice-versa. Considerando a longa cronicidade e a imprevisibilidade de muitas doenças pulmonares, os estudos de coorte prospetivos teriam de assumir uma dimensão e uma duração impraticáveis para se poder determinar a precedência temporal. Embora modelos em animais sejam promissores para ajudar a decifrar os mecanismos de patogénese^{3,4}, a caracterização da microbiota pulmonar de animais de pequeno porte é tecnicamente difícil e a

relevância da microbiota associada a animais para a saúde respiratória humana está longe de ser evidente. Alguns estudos recentes inovadores tentaram «transplantes do microbioma pulmonar» entre animais doentes e não doentes^{4,5}, embora não se tenha estabelecido que proporção do efeito desta exposição se pode atribuir a microbiotas transferidas e quanto se deve a células hospedeiras transferidas, a mediadores da inflamação e microbiotas não bacterianas.⁶ Uma outra dificuldade reside em «isolar» os compartimentos microbianos do organismo: não está claro que a microbiota pulmonar possa ser manipulada de forma independente (por ex. com antibióticos ou através de ratinhos sem germes) sem alterar também profundamente a microbiota intestinal⁷ e, por conseguinte, a imunidade dos pulmões. Apesar destas dificuldades, promover a nossa compreensão do papel do microbioma na doença pulmonar será crucial para alguma vez conseguirmos estabelecê-lo como alvo terapêutico.

Contudo, ignorando o mecanismo, talvez estejamos já a tratar o microbioma pulmonar como alvo terapêutico. Mais especificamente, os antibióticos macrólidos (mais frequentemente, a azitromicina) conheceram recentemente um amplo e consistente sucesso no tratamento de uma ampla gama de doenças pulmonares crónicas, como a fibrose quística⁸, as bronquiectasias,⁹ a DPOC,¹⁰ a bronquiólite obliterante¹¹ e a panbronquiólite difusa.¹² Apesar de, nos últimos anos, a principal fundamentação para a utilização de macrólidos nestas doenças tenha residido nos seus efeitos imunomoduladores pleiotrópicos, esta área confirmou recentemente que, mesmo na ausência de infecção respiratória aguda, o tratamento com macrólidos altera o microbioma pulmonar.¹³⁻¹⁵ Por conseguinte, o sucesso sem paralelo dos macrólidos no tratamento da doença pulmonar crónica apresenta-se-nos como uma oportunidade concreta de explorar a tensão que descrevemos anteriormente: estes agentes são benéficos para os nossos doentes mediante efeitos sobre as respetivas microbiotas, através da resposta do hospedeiro ou ambos?

Na *Thorax*, Segal *et al*¹⁴ empreenderam um primeiro e ambicioso passo na direção de desembranhar esta teia de causa e efeito. Fizeram-no integrando uma série de abordagens de «passo seguinte», impulsionando a área além dos relatos descritivos do primeiro passo que

nela têm prevalecido até ao momento. Os autores estudaram as microbiotas pulmonares colhidas de doentes com enfisema radiográfico, com aleatorização para a azitromicina ou placebo. Com este desenho de estudo, evitaram a confusão inerente a estudos observacionais anteriores e demonstraram que, conforme previsto, a azitromicina altera efetivamente a microbiota pulmonar. Utilizando as mesmas amostras alveolares, caracterizaram a resposta celular e humoral do hospedeiro, confirmando que o meio inflamatório dos pulmões estava humedecido nos doentes tratados com azitromicina. Em seguida, demonstraram que metabolitos chave associados ao hospedeiro e a bactérias estavam alterados após a exposição à azitromicina e demonstraram, mediante experiências *ex vivo*, que estes metabolitos – mas não a própria azitromicina – conseguem debilitar a resposta macrofágica alveolar à provocação com uma endotoxina. Estes achados corroboram a hipótese de que o benefício clínico dos macrólidos e outros antibióticos poderá ser atribuído tanto aos seus efeitos sobre a função das bactérias pulmonares como à sua identidade e abundância.

Como mostra a Figura 1, os mecanismos que subjazem ao benefício dos macrólidos na doença pulmonar crónica incluem uma teia complexa que abrange o hospedeiro e o microbioma, além dos pulmões, do intestino e da imunidade sistémica. O presente estudo confirma, consistentemente com a intuição e estudos anteriores, que a azitromicina altera o microbioma pulmonar.¹³⁻¹⁵ Fornece igualmente evidências de prova de princípio de que, através de metabolitos bacterianos, esta alteração poderá modular a intensidade da inflamação pulmonar. Não permite no entanto excluir à partida nenhuma das inúmeras vias alternativas através das quais a azitromicina poderá estar a oferecer os seus benefícios. A azitromicina influencia a inflamação sistémica, tanto diretamente através dos seus efeitos sobre as células imunes¹⁶ como indiretamente através da sua alteração da microbiota intestinal. Por sua vez, a imunidade sistémica fornece informações relevantes para a imunidade pulmonar e pode contribuir diretamente para a patogénese de doença.¹⁷ Embora seja seguramente plausível dizer que a microbiota pulmonar pode impulsionar a inflamação mal-adaptativa das vias aéreas na doença pulmonar crónica, a área não demonstrou que esta inflamação reativa – ou as próprias microbiotas – seja uma mediadora direta de lesões tecidulares. Por fim, conforme expectável em qualquer processo crónico sem resolução, verifica-se quase certamente um ciclo de retorno positivo autorreforçante: a lesão tecidual provoca

¹Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA; ²Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ³Department of Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Correspondência para Professor Robert P Dickson, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan Health System, 6220 MSRB III/SPC 5642, 1150 W. Medical Center Dr., Ann Arbor, MI 48109-5642, USA; rodickso@med.umich.edu

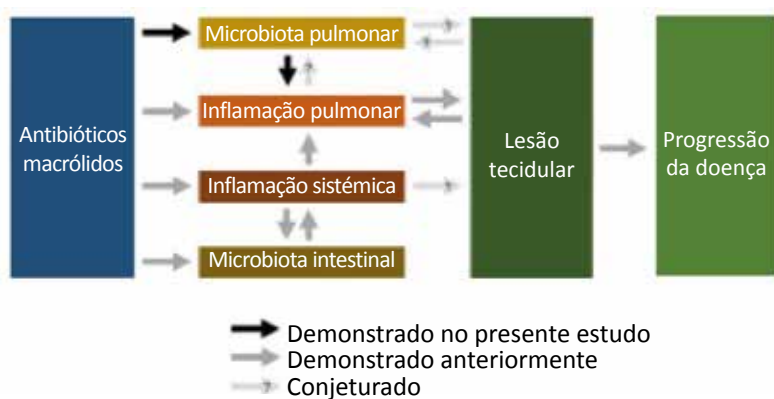


Figura 1 Os antibióticos macrólidos perturbam uma teia complexa de causa e efeito no ecossistema de pulmões doentes.

inflamação pulmonar e uma alteração da microbiota pulmonar através, respectivamente, de padrões moleculares associados aos danos¹⁸ e da alteração das condições ambientais de crescimento da microbiota pulmonar.¹⁹

Esta teia mecanística é incrivelmente complexa e o presente estudo está claramente numa fase precoce no caminho do seu desemaranhamento. Os autores não avaliaram os efeitos da azitromicina na microbiota intestinal ou na imunidade sistêmica, e as suas experiências *ex vivo* não excluíram um efeito direto do fármaco sobre células inflamatórias além dos macrófagos (com efeito, a azitromicina tem efeitos bem descritos sobre os neutrófilos e outros elementos chave da resposta do hospedeiro^{16,20}). Os seus achados demonstram igualmente um desafio adicional para os estudos metabólicos: determinar se um determinado metabolismo em pulmões doentes é derivado de bactérias ou do seu hospedeiro, produzido localmente no pulmão ou remotamente no intestino, ou introduzido pela alimentação. Por fim, fica por estabelecer a dinâmica temporal dos efeitos da azitromicina no microbioma pulmonar e o seu metabolismo: não foram estabelecidas a dose mínima, a frequência e a duração da terapêutica para se alcançar uma eficácia clínica e microbiológica.

Contudo, mais importante do que as suas limitações, este estudo oferece-nos um vislumbre do que será o futuro nesta área. Já não basta simplesmente observar as diferenças nas microbiotas em vários estados patológicos ou grupos de tratamento: temos de tirar partido destas alterações que se operam na comunidade por oposição à resposta do hospedeiro, à atividade metabólica do hospedeiro e à microbiota, bem como das observações controladas de experiências *in vivo*, *in*

vitro e *ex vivo*. A ecologia microbiana das vias respiratórias já não será unicamente um fenómeno notificável por si só, mas sim uma forte ferramenta que poderemos utilizar, a par de outras, para sondar mecanismos fisiopatológicos.

Os autores demonstram igualmente a prudência e a potência de estudar o microbioma como *endpoint* secundário em ensaios aleatorizados controlados. Embora estudos anteriores tenham estabelecido uma correlação entre as alterações na microbiota pulmonar e a exposição às terapêuticas comuns, a maioria dos estudos realizados até ao momento foi observacional e extremamente vulnerável a confundidores medidos e não medidos. Caracterizando o microbioma pulmonar antes e após terapêuticas aleatorizadas, conseguiremos determinar se o microbioma é alterado pelo tratamento e também, mais importante ainda, se permite prever os doentes que lhe responderão: a promessa de uma medicina personalizada. Acreditamos que ambos os microbiomas, dos pulmões e do intestino, deverão ser considerados *endpoints* secundários chave em ensaios sobre intervenções que poderão estar a exercer os seus efeitos através do microbioma, incluindo antibióticos, agentes imunomoduladores e mesmo a perda de peso e a atividade física. As investigações de micróbios que não as bactérias serão também importantes em estudos futuros, dado que estamos apenas a começar a compreender a complexa teia de interações entre bactérias, fungos e vírus. Uma barreira significativa à implementação das análises dos microbiomas em ensaios clínicos é a necessidade de broncoscopia e esta área beneficiaria muito com a determinação da potencial utilidade de marcadores substitutos de bactérias e seus produtos. Por fim, embora os autores não tenham avaliado alterações na função

pulmonar ou o curso clínico subsequente neste ensaio, a associação entre a alteração do microbioma e evoluções clínicas importantes, como a função pulmonar, a frequência de exacerbações e a mortalidade, são claramente o Santo Graal desta área.

Embora a interação de hospedeiro, microbiota e doença pulmonar teça uma teia emaranhada, estamos a começar a desembaraçar muitas das suas fiadas. O estudo de Segal *et al* constitui um primeiro passo para lançar luz sobre a complexa rede de efeitos de uma terapêutica modificadora do microbioma para a doença pulmonar.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

Para citar Dickson RP, Morris A. Thorax 2017;72:10–12.

Publicado primeiro online a 31 de dezembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208599>
Thorax 2017;72:10–12.

doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209180

REFERÊNCIAS

- Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, et al. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016;78:481–504.
- Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1067–75.
- Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol* 2016;1:16113.
- Poroyko V, Meng F, Meliton A, et al. Alterations of lung microbiota in a mouse model of LPS-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L76–83.
- Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and auto-antibodies. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:975–87.
- Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal transplants: What is being transferred? *PLoS Biol* 2016;14:e1002503.
- Dickson RP, Cox MJ. The premature invocation of a 'gut-lung axis' may obscure the direct effects of respiratory microbiota on pneumonia susceptibility. *Gut* 2016; Published Online First: 1 April 2016.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–56.
- Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660–7.
- Albert RK, Connolly J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689–98.
- Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:772–5.
- Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(Pt 1):1829–32.
- Slater M, Rivett DW, Williams L, et al. The impact of azithromycin therapy on the airway microbiota in asthma. *Thorax* 2014;69:673–4.
- Segal LN, Clemente JC, Wu BG, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax* 2017;72:13–22.
- Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, et al. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:988–96.
- Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590–615.
- Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE* 2012;7:e37483.
- Pouwels SD, Heijink IH, ten Hacken NH, et al. DAMPs activating innate and adaptive immune responses in COPD. *Mucosal Immunol* 2014;7:215–26.
- Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014;384:691–702.
- Culic O, Erakovic V, Cepelak I, et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.

Os anti-histamínicos são eficazes em crianças?

Uma revisão das evidências

Pauline De Bruyne,¹ Thierry Christiaens,^{2,3} Koen Boussey,⁴ Els Mehuys,⁴ Myriam Van Winckel¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-310416>).

¹Department of Paediatrics and Medical Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

²Department of Family Medicine and Primary Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium

³Faculty of Medicine and Health Sciences, Heymans Institute of Pharmacology, Ghent University, Ghent, Belgium

⁴Pharmaceutical Care Unit, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

Correspondência para

Pauline De Bruyne, Department of Paediatrics and Medical Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University Hospital, 3K12D, De Pintelaan 185, Ghent 9000, Belgium; pauline.debruyne@ugent.be

Recebido a 31 de dezembro de 2015

Revisto a 25 de maio de 2016

Aceite a 30 de maio de 2016

Publicado primeiro online a 22 de junho de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311527>

RESUMO

Contexto e finalidade Nas últimas décadas, dedicou-se muita atenção às prescrições *off-label* e não aprovadas em pediatria. Contudo, a prescrição *on-label* também pode gerar problemas de saúde. O presente artigo investiga o caso de anti-histamínicos H₁ de primeira geração, nomeadamente a gama de indicações para as quais os produtos são aprovados em diferentes países da Europa e a base de evidências (ou a sua ausência) para cada indicação, bem como reações adversas a medicamentos notificadas.

Métodos Revisão do Resumo das Características do Medicamento de anti-histamínicos H₁ de primeira geração, centrando a atenção no seu uso pediátrico. Estes dados serão confrontados com as evidências disponíveis na literatura.

Resultados Esta investigação revela uma grande variabilidade em indicações homologadas e nas idades aprovadas comparando cinco países europeus diferentes. Além do mais, a maioria das indicações não se baseia em ensaios clínicos que tenham avaliado a eficácia e a segurança destes fármacos em crianças.

Conclusões Muitas das indicações aprovadas de anti-histamínicos de primeira geração não parecem ser baseadas em evidências.

INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, registou-se um aumento da atenção dedicada à utilização de fármacos em crianças. A maior parte da atenção é dirigida à utilização de fármacos não aprovados e *off-label* nesta população. Justificadamente, uma vez que as percentagens das prescrições de fármacos não aprovados ou *off-label* atingem os 66% no hospital e 39% em contexto ambulatorio.¹ A população pediátrica é um grupo heterogêneo, que varia entre recém-nascidos pré-termo e adolescentes pós-puberdade. Apresentam características fisiológicas, de desenvolvimento e psicológicas complexas que se distinguem das dos adultos e que variam em toda a gama de idades, desde o recém-nascido até ao adolescente. A extrapolação simples da eficácia e da segurança dos adultos para as crianças é insuficiente para uma farmacoterapia correta em crianças, dado que pode dar origem a uma terapêutica subótima, a respostas inesperadas e a reações adversas a medicamentos (RAM).² O desenvolvimento de tratamentos eficazes e seguros específicos para as crianças exige assim a realização de ensaios de alta qualidade com crianças.²⁻⁴

A utilização *on-label* de fármacos em crianças poderá também confrontar os profissionais de saúde e os consumidores com potenciais riscos. Embora se presuma geralmente que os fármacos são ponderados para homologação apenas se tiver sido comprovada a sua eficácia e segurança, muitos medicamentos, em especial

O que já se sabe sobre este tema

- A utilização *off-label* em crianças foi associada a um risco acrescido de reações adversas a medicamentos.
- Os efeitos secundários são frequentes com os anti-histamínicos H₁ de primeira geração – sedativos – em crianças.

O que este estudo vem acrescentar

- Existe uma grande variabilidade nas indicações homologadas e nas idades aprovadas para anti-histamínicos H₁ de primeira geração quando se comparam cinco países europeus diferentes.
- Muitos anti-histamínicos H₁ de primeira geração não foram devidamente avaliados em crianças.
- A maioria das indicações homologadas de anti-histamínicos H₁ de primeira geração não se baseiam em ensaios clínicos realizados em crianças.

aqueles introduzidos antes de 1985, não foram alvo de um estudo ideal em ensaios aleatorizados controlados.⁵ No seu tempo, receberam autorização por falta de regulamentação das especificações exigidas e permanecem no mercado porque os sistemas de farmacovigilância não detetaram RAM suficientes para exigir a sua retirada.⁶ Um bom exemplo é o caso dos anti-histamínicos de primeira geração, como a alimemazina, a cipro-heptadina, a difenidramina e o dimenidrato. Os anti-histamínicos H₁ de primeira geração são amplamente utilizados em crianças; estão no mercado há muito tempo e muitos alcançaram um estatuto de medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM),⁶ embora se saiba que estes anti-histamínicos H₁ de primeira geração apresentam os maiores efeitos secundários. Apresentam uma má seletividade para o recetor H₁, ocupando os recetores colinérgicos muscarínicos, α-adrenérgicos e da serotonina, bem como os canais de iões.⁵ Além disso, os anti-histamínicos H₁ de primeira geração são lipofílicos, o que promove a travessia da barreira hematoencefálica em direção ao sistema nervoso central, sendo as consequências a sonolência, efeitos colinérgicos e incapacidade.⁵

A finalidade deste artigo de análise é a de comparar indicações registadas de fármacos anti-histamínicos H₁ de primeira geração comercializados para crianças em vários países europeus e procurar evidências que sustentem estas indi-

Para citar: De Bruyne P, Christiaens T, Boussey K, et al. Arch Dis Child 2017;102:56–60.

cações. Serão ainda avaliadas as RAM destes fármacos quando estejam envolvidas crianças.

MÉTODOS

Para a presente revisão, concentrámo-nos nos anti-histamínicos H_1 de primeira geração com o código R06 de classificação Anatómica, Terapêutica, Química (ATC) da OMS, disponíveis sob a forma de preparado oral de fármaco único em cinco países europeus selecionados (Bélgica, França, Alemanha, Holanda e Reino Unido). Pesquisou-se anti-histamínicos de primeira geração em bases de dados de fármacos e formulários nacionais específicos de cada país.⁷⁻¹³ Estes foram reunidos numa lista, utilizando as suas Denominações Comuns Internacionais (DCI). Em segundo lugar, para cada formulação, disponível no mercado, examinou-se ao pormenor o respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM). Foi elaborada uma lista, que foi sujeita a comparação, onde constavam as suas indicações aprovadas, a acessibilidade no mercado (MNSRM ou medicamento sujeito a receita médica, MSRM) e o limite de idade para o uso pediátrico nos respetivos países. Por fim, estas indicações homologadas foram comparadas com as evidências disponíveis de eficácia e segurança dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração em crianças. Efetuou-se uma revisão da literatura de ensaios clínicos, séries de casos e notificações de casos de anti-histamínicos H_1 de primeira geração envolvendo crianças. Foram pesquisadas quatro bases de dados principais, nomeadamente *Medline*, *Embase*, *PubMed* e *Web of Science*. A *Medline* e a *Embase* foram pesquisadas eletronicamente via *Ovid*. Foi utilizada a classificação de faixa etária do *Ovid* para restringir os resultados aos grupos etários pediátricos. A *PubMed* e a *Web of Science* foram pesquisadas através das respetivas páginas específicas na internet. Procedeu-se à leitura e avaliação de resumos; caso se considerasse relevante, obtinham-se os artigos completos. Reuniram-se informações sobre formulação, via de administração e comparação. Quanto à segurança, avaliámos as RAM relatadas nos artigos obtidos e consultámos a base de dados do Centro de Farmacovigilância da Holanda Lareb, um dos serviços de farmacovigilância mais bem organizados da Europa, quando a notificações de RAM de anti-histamínicos H_1 de primeira geração em crianças.¹⁴

RESULTADOS

Variabilidade das indicações

Dezasseis anti-histamínicos H_1 de primeira geração diferentes são comercializados em preparados de fármaco único, nos cinco países avaliados (ver Quadro A suplementar online). Comparando as diferentes DCI, é patente a enorme variabilidade nas indicações registadas, na acessibilidade (MNSRM ou MSRM) e nas idades aprovadas para uso pediátrico. Para demonstrar mais amplamente esta variabilidade e as evidências atuais (ou a ausência delas), nos parágrafos que se seguem serão debatidos três exemplos: os casos da alimemazina, da cipro-heptadina e do maleato de dimetindeno.

Caso 1: alimemazina

A alimemazina, também conhecida como trimeprazina, é um anti-histamínico H_1 de primeira geração da classe química das fenotiazinas. Existe uma ampla gama de indicações e idades aprovadas para este fármaco, nos diferentes países avaliados (Quadro 1). A eficácia da alimemazina em crianças com problemas de sono foi investigada em quatro pequenos ensaios aleatorizados controlados (Quadro 2). Estes ensaios obtiveram resultados contraditórios, sendo que alguns relatavam uma melhoria a curto prazo durante o tratamento com alimemazina.¹⁵⁻¹⁹ Demonstrou-se que a alimemazina tem um efeito sedativo, necessário para a utilização como pré-medicação em crianças.^{20,21} Além do mais, num ensaio aleatorizado controlado por placebo com 15 crianças, a alimemazina aliviou o reflexo de vômito após a fundoplicação de Nissen.²² Nalguns países,

Quadro 1 Diferenças nas indicações aprovadas e na acessibilidade de tartrato de alimemazina (tartrato de trimeprazina), cipro-heptadina e maleato de dimetindeno em crianças dos países investigados

	Tartrato de alimemazina	Cipro-heptadina	Maleato de dimetindeno
Indicação aprovada			
Doenças alérgicas	B, F e H	F, H e RU	H
Rinite alérgica			B
Prurido	B		B
Prurido na varicela		RU	
Urticária	RU		
Anafilaxia		H	
Enxaqueca e cefaleias vasculares		RU	
Insónia	F		
Pré-medicação	F e RU		
Asma brônquica	F e H		
Acessibilidade			
MSRM	B, H e RU	H	H
MNSRM	F	F e RU	B

Os casos selecionados não estão disponíveis na Alemanha. B, Bélgica; F, França; H, Holanda; MNSRM, medicamento não sujeito a receita médica; MSRM, medicamento sujeito a receita médica; RU, Reino Unido.

a alimemazina está indicada para prurido, doenças alérgicas, urticária, tosse e asma brônquica. Contudo, não foi possível localizar os ensaios clínicos que corroboram estas indicações. Relatos de casos descreviam uma morbidade^{15,23-25} significativa em crianças de 4 anos e mais jovens após a utilização de alimemazina, bem como intoxicação. Todos os relatos de casos foram publicados há mais de 10 anos. Três em cada oito RAM após a ingestão de alimemazina na base de dados Lareb ocorreram em crianças. Duas tinham uma idade igual ou inferior a 2 anos.¹⁴

Caso 2: cipro-heptadina

A cipro-heptadina é um anti-histamínico da classe química das piperidinas, com características antiserotoninérgicas. Estudos prospetivos de pequena dimensão avaliaram a cipro-heptadina em crianças com doenças alérgicas, incluindo urticária primária ao frio²⁶ e rinite alérgica induzida por ácaros.²⁷ Em cada um destes ensaios, o comparador ativo (cetotifeno e loratadina, respetivamente) revelou resultados similares ou melhores comparativamente com a cipro-heptadina (Quadro 3). A ausência de um grupo de controlo por placebo em ambos os estudos acima referidos torna difícil determinar se a cipro-heptadina teve um efeito terapêutico positivo. No Reino Unido, a cipro-heptadina está indicada na profilaxia de enxaquecas pediátricas (Quadro 1). Contudo, os dados clínicos relativos à sua eficácia limitavam-se a uma revisão retrospectiva dos processos clínicos de 30 crianças.²⁸ Não foi possível localizar ensaios que corroborassem a utilização de cipro-heptadina no prurido (causado por varicela) e na anafilaxia. Um efeito secundário importante da cipro-heptadina é o aumento do apetite. Este efeito secundário é o motivo para a frequente utilização *off-label* da cipro-heptadina como estimulante do apetite. Conseguimos localizar duas revisões de processos clínicos que avaliaram este efeito: em crianças dos 7 meses aos 6 anos²⁹ e em crianças dos 9 meses aos 20 anos.³⁰ Os efeitos (secundários) relatados nestas revisões de processos clínicos – a seguir ao aumento do apetite – foram sonolência, irritabilidade e dor abdominal. Três em cada cinco efeitos secundários da cipro-heptadina no Lareb foram notificados em crianças; cada um numa faixa etária diferente.¹⁴

Caso 3: maleato de dimetindeno

O terceiro exemplo é o caso do maleato de dimetindeno, um anti-histamínico de primeira geração da classe química das alquilaminas. Este fármaco está indicado para uma grande variedade de doenças pruríticas (Quadro 1). Nalguns paí-

Quadro 2 Resumo dos estudos disponíveis com alimemazina oral em crianças

Citação	Grupo de estudo	Tipo de estudo	Produto experimental	Comparador	Endpoint primário	Resultado-chave
France <i>et al</i> ⁶	45 doentes (idade 7-27 meses) com problemas de sono	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Alimemazina +extinção*	Apenas extinção ou extinção mais placebo	Diário de sono (duração e hora)	Redução abrupta da perturbação do sono com alimemazina
France <i>et al</i> ⁷	12 doentes (idade 6-27 meses) com problemas de sono	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Alimemazina, duas doses diferentes	Placebo	Diário de sono (duração e hora)	Não foram detetados efeitos clinicamente significativos da dose reduzida, ao passo que os efeitos da dose elevada não foram replicados consistentemente inter ou intradoentes
Richman ¹⁸	22 doentes com problemas graves ao despertar (média de idades 22 meses)	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Alimemazina	Placebo	Questionários sobre sono: score composto	Melhoria moderada, sem efeito permanente no sono
Simonoff e Stores ¹⁹	18 doentes (idade 7-37 meses) com despertares noturnos	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Alimemazina	Placebo	Diário de sono dos pais (duração e hora)	Significativamente menos despertares, menos desperto à noite e mais sono noturno
Patel <i>et al</i> ¹	90 doentes (idade 2-12 anos) programados para anestesia	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Midazolam	Diazepam-droperidol e alimemazina	Ansiólise à chegada à sala de anestesia	A ansiólise foi significativamente superior no grupo do midazolam comparativamente com o grupo da alimemazina
Mitchell <i>et al</i> ²⁰	85 crianças programadas para anestesia para adenoidectomia e/ou amigdalectomia, idade superior a 6 meses	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Midazolam	Alimemazina e placebo	Ansiedade, choro e angústia à chegada à sala de anestesia	Mais doentes estavam calmos e tranquilos após midazolam do que após alimemazina, sendo ambos os agentes de pré-medicação favoráveis comparativamente com placebo
Antao <i>et al</i> ²²	12 doentes (idade 8 meses-15 anos) com reflexo de vômito após funduplicação de Nissen	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Alimemazina oral	Placebo	Número de episódios de reflexo de vômito	Redução significativa do número de episódios de reflexo de vômito com alimemazina comparativamente com placebo

*Extinção comportamental mediante a retirada da atenção parental.

Quadro 3 Resumo dos estudos disponíveis com cipro-heptadina oral em crianças

Citação	Grupo de estudo	Tipo de estudo	Produto experimental	Comparador	Endpoint primário	Resultado-chave
Visitsunthorn <i>et al</i> ⁶⁶	6 doentes (4-9 anos de idade) com urticária ao frio	Estudo cruzado com dupla ocultação	Cipro-heptadina	Cetotifeno	Sintomas clínicos	Sem diferença significativa
Wu <i>et al</i> ⁷⁷	49 doentes (2-12 anos de idade) com rinite alérgica perene	Ensaio aleatorizado, controlado e sem ocultação	Loratadina	Cipro-heptadina	Score total dos sintomas	Redução significativamente superior dos scores de sintomas no grupo da loratadina
Lewis <i>et al</i> ⁶⁸	30 doentes (3-18 anos de idade) com diagnóstico de enxaqueca	Revisão de processos clínicos	Cipro-heptadina	Sem comparador	Frequência de cefaleias	Taxa de resposta global positiva de 83% para a cipro-heptadina
Rodriguez <i>et al</i> ⁶⁰	80 doentes (9 meses-20 anos de idade) com sintomas dispépticos	Revisão de processos clínicos	Cipro-heptadina	Sem comparador	Resolução dos sintomas dispépticos	Resposta à terapêutica relatada em 55% dos doentes
Sant'Anna <i>et al</i> ⁶⁹	127 doentes (7 meses-6 anos de idade) com aumento de peso insuficiente	Revisão de processos clínicos	Cipro-heptadina	Sem comparador	Alteração do peso	Observou-se uma melhoria significativa do peso comparativa-mente com o início do estudo

ses, é utilizado no tratamento do prurido no contexto de uma infeção por varicela. Na Bélgica, está disponível como MNSRM, com uma utilização aprovada em bebés a partir de 1 mês de idade. No país vizinho, a Holanda, é um MSRM, indicado para crianças a partir de 1 ano de idade. Apenas um ensaio³¹ examinou a utilização deste anti-histamínico no alívio do prurido na infeção por varicela. Um ensaio aleatorizado controlado por placebo em 126 doentes revelou uma melhoria da gravidade do prurido no grupo de tratamento. Contudo, nem o método de aleatorização nem o processo de ocultação foram descritos neste artigo (Quadro 4).³² Embora não existam relatos de casos publicados relativos a problemas de segurança em crianças com este fármaco, sete em cada nove notificações de RAM no Lareb diziam respeito a crianças, todas com <4 anos de idade.¹⁴

DISCUSSÃO

As indicações aprovadas podem conduzir à noção errónea de que estas indicações se baseiam em evidências, e ainda mais se se apresentarem com um estatuto de MNSRM. Contudo, a nossa revisão revela que as indicações *on-label* para anti-histamínicos H₁ de primeira geração frequentemente não são corroboradas

por ensaios clínicos realizados com crianças. A eficácia de anti-histamínicos de administração oral em doentes pediátricos é geralmente extrapolada de adultos ou doentes pediátricos mais velhos,^{6,33} o que não está de acordo com a política atual de «melhores medicamentos para as crianças».³⁴ Como referido anteriormente, isto é clinicamente relevante porque a utilização de fármacos «sem conhecimento» em crianças poderá resultar em subdosagem, sobredosagem e RAM.

O Regulamento da União Europeia (UE) relativo a medicamentos para uso pediátrico, implementado em 2007, criou um novo tipo de autorização de introdução no mercado, como incentivo aos medicamentos que estão no mercado dos Estados da UE há algum tempo e que, por conseguinte, já não estão abrangidos por uma patente. Um pedido bem-sucedido dá origem a 10 anos de proteção de dados e do mercado.³⁴ Esta Autorização de Introdução no Mercado para Uso Pediátrico (AIMUP) poderia constituir uma solução para a falta de conhecimento sobre a eficácia e a segurança de fármacos sem patente em crianças. Contudo, até ao momento, apenas dois fármacos foram alvo de uma AIMUP.³⁵

Embora alguns anti-histamínicos de primeira geração possam estar associados a um menor efeito sedativo compa-

Quadro 4 Resumo dos estudos disponíveis com maleato de dimetindeno oral em crianças

Citação	Grupo de estudo	Tipo de estudo	Produto experimental	Comparador	Endpoint primário	Resultado-chave
Englisch e Bauer ³¹	128 doentes (1-6 anos de idade) com varicela	Ensaio aleatorizado, controlado, com dupla ocultação	Maleato de dimetindeno oral	Placebo	Score de gravidade do prurido	O grupo do maleato de dimetindeno revelou uma redução significativa do score da gravidade do prurido comparativamente com placebo

rativamente com outros, a sedação associada a este grupo de anti-histamínicos é tão frequente que estes foram denominados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como «anti-histamínicos sedativos». Descreveu-se a ocorrência de sedação induzida pelos anti-histamínicos de primeira geração em mais de 50% dos doentes tratados com doses terapêuticas, o que poderá afetar negativamente as capacidades de aprendizagem de uma criança.³⁶⁻³⁹ Contudo, muitos dos anti-histamínicos de primeira geração são disponibilizados ao consumidor sem necessidade de receita médica, como soníferos, minimizando a relevância dos seus efeitos soporíferos. Além do mais, a elevada acessibilidade no mercado e, por conseguinte, o uso generalizado de anti-histamínicos de primeira geração em doentes pediátricos foram acompanhados de casos frequentes de intoxicação. Tipicamente, as crianças que ingerem grandes quantidades de anti-histamínicos de primeira geração sentem uma sedação acentuada, letargia e sintomas do tipo anticolinérgico, incluindo xerostomia, taquicardia e hiperatividade, com potencial progressão para psicose aguda.³⁷ Estes efeitos secundários estarão provavelmente subnotificados nos sistemas de farmacovigilância, uma vez que a maioria dos médicos os encara como um problema já conhecido. A farmacovigilância pediátrica será essencial para reduzir as RAM com estes anti-histamínicos, através da sua melhor deteção e prevenção.⁴⁰⁻⁴¹ A formação dos profissionais de saúde sobre a importância da farmacovigilância demonstrou ser uma forma eficaz de aumentar a notificação de RAM.⁴¹⁻⁴² Infelizmente, não obtivemos informação sobre a utilização efetiva destes anti-histamínicos nos países avaliados, o que teria ajudado a avaliar o possível impacto destas RAM.

Antes de se iniciar o tratamento com qualquer anti-histamínico, a criança e a família deverão ser aconselhados quanto à sua utilização adequada. Ou seja, a idade de utilização aprovada, a frequência e a posologia, os efeitos clínicos e os possíveis efeitos secundários.⁴³ Além do mais, com base na falta de evidências de eficácia e no problema de segurança dos anti-histamínicos H₁ de primeira geração, Schad e Skoner⁴⁴ afirmaram que o uso pediátrico de anti-histamínicos de primeira geração deveria mesmo ser restringido a duas situações pouco frequentes. Primeiro, em crianças com urticária ou dermatite cujo prurido é tão grave que a sedação é um benefício e não um risco e, segundo, se ocorrer anafilaxia que exija um anti-histamínico intravenoso como terapêutica adjuvante a epinefrina.

Em conclusão, este caso de anti-histamínicos H₁ de primeira geração demonstra que as prescrições *on-label* em crianças não estão isentas de riscos. Com uma ampla gama de indicações vagas, na sequência da falta de evidências, os médicos, farmacêuticos e doentes deparam com falta de clareza. Evidentemente, este problema não se limita aos anti-histamínicos de primeira geração. Este artigo defende uma discussão mais alargada sobre a avaliação das indicações homologadas para as crianças em geral.

Contribuições PDB, TC, KB, EM e MVW têm especialização em farmacologia clínica e/ou assistência farmacêutica, incluindo avaliação de fármacos. MVW concebeu a ideia para este artigo. O APO analisou os RCM, a literatura e escreveu o primeiro projecto do manuscrito. Todos os autores contribuíram substancialmente para a interpretação dos dados, revisão do manuscrito, e aprovação da versão final e são responsáveis por ele. PDB foi o garante do artigo.

Financiamento Este artigo foi financiado pelo IWT - Investigação da Agência para a Inovação pela Ciência e Tecnologia grant number SB-111279 (recipient: PDB).

Conflitos de interesses PDB é beneficiário de uma bolsa de doutoramento para Investigação da Agência para a Inovação pela Ciência e Tecnologia (IWT) em Flandres

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

REFERÊNCIAS

- Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, et al. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:159-65.
- Joseph PD, Craig JC, Caldwell PH. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:357-69.
- Aripin KN, Choonara I, Sammons HM. A systematic review of paediatric randomised controlled drug trials published in 2007. *Arch Dis Child* 2010;95:469-73.
- Martinez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H. Child versus adult research: the gap in high-quality study design. *Pediatrics* 2008;122:52-7.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-17.
- Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(Suppl 2):28-40.
- Gecommendatiered geneesmiddelenrepertorium/Répertoire Commenté des Médicaments Ghent: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie/ Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. <http://www.bcfi.be>
- Federal Agency for Medicines and Health Products Website Brussels: Federal Agency for Medicines and Health Products. <http://www.fagg-afmps.be>
- Geneesmiddeleninformatiebank Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>
- Rote Liste/ Fachinformationverzeichnis Deutschland Frankfurt/Main: Rote Liste/ Fachinformationverzeichnis Deutschland. <http://www.fachinfo.de>
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency website London: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/index.htm>
- Paediatric Formulary Committee. British National Formulary for Children 2014- 2015. London: BMJ Group, 2014.
- Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques Saint Denis: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb website 's-Hertogenbosch: Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. [cited Data unknown]. <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen>
- Holdo I, Handal M, Skurtveit S, et al. Association between prescribing hypnotics for parents and children in Norway. *Arch Dis Child* 2013;98:732-6.
- France KG, Blampied NM, Wilkinson P. Treatment of infant sleep disturbance by trimeprazine in combination with extinction. *J Dev Behav Pediatr* 1991;12:308-14.
- France KG, Blampied NM, Wilkinson P. A multiple-baseline, double-blind evaluation of the effects of trimeprazine tartrate on infant sleep disturbance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;7:502-13.
- Richman N. A double-blind drug trial of treatment in young children with waking problems. *J Child Psychol Psychiatry* 1985;26:591-8.
- Simonoff EA, Stores G. Controlled trial of trimeprazine tartrate for night waking. *Arch Dis Child* 1987;62:253-7.
- Mitchell V, Grange C, Black A, et al. A comparison of midazolam with trimeprazine as an oral premedication for children. *Anaesthesia* 1997;52:416-21.
- Patel D, Meakin G. Oral midazolam compared with diazepam-droperidol and trimeprazine as premedications in children. *Paediatr Anaesth* 1997;7:287-93.
- Antao B, Ooi K, Ade-Ajayi N, et al. Effectiveness of alimemazine in controlling retching after Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2005;40:1737-40.
- 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.
- Mann NP. Trimeprazine and respiratory depression. *Arch Dis Child* 1981;56:481-2.
- Chambers FA, O'Leary E, Gormley PK, et al. Delayed profound respiratory depression after premedication with trimeprazine. *Anaesthesia* 1992;47:585-6.
- Visitsunthorn N, Tuchinda M, Vichayanond P. Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine and ketotifen in the treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13:29-35.
- Wu KG, Li TH, Wang TY, et al. A comparative study of loratadine syrup and cyproheptadine HCL solution for treating perennial allergic rhinitis in Taiwanese children aged 2-12 years. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:231-7.
- Lewis DW, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230-7.
- Sant'Anna AM, Hammes PS, Porporino M, et al. Use of cyproheptadine in young children with feeding difficulties and poor growth in a pediatric feeding program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:674-8.
- Rodriguez L, Diaz J, Nurko S. Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children. *J Pediatr* 2013;163:261-7.
- Englisch W, Bauer CP. Dimethindene maleate in the treatment of pruritus caused by varicella zoster virus infection in children. *Arzneimittelforschung* 1997;47:1233-5.
- Tebuegge M, Kuruvilla M, Margaroni I. Does the use of calamine or antihistamine provide symptomatic relief from pruritus in children with varicella zoster infection? *Arch Dis Child* 2006;91:1035-6.
- Fan Y, Ji P, Leonard-Segal A, et al. An overview of the pediatric medications for the symptomatic treatment of allergic rhinitis, cough, and cold. *J Pharm Sci* 2013;102:4213-29.
- Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1-10.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency gives second positive opinion for a paediatric-use marketing authorisation: Hemangioli recommended for the treatment of proliferating infantile haemangioma. 2014 (25 February 2016). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002030.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Ng KH, Chong D, Wong CK, et al. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 2004;113:e116-21.
- Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001;24:119-47.
- Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
- Pipan M, Wang PP, Penna RT. Cognitive development considerations for long-term safety exposures in children. In: Mulberg AE, Murphy D, Dunne J, Mathis LL, eds. *Pediatric drug development: concepts and applications*. 2nd edn. Hoboken, New Jersey: Wiley Blackwell, 2013:355-82.
- Allegaert K. Pediatric clinical pharmacology: an introduction to a series of educational papers. *Eur J Pediatr* 2013;172:289-92.
- Choonara I, Sammons H. Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child* 2014;99:1143-6.
- Choonara I. Educational paper: aspects of clinical pharmacology in children— pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr* 2013;172:577-80.
- Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100:122-31.
- Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:7-13.

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 DIA¹

xoterna®
breezhaler®

Indacaterol/glicopirrónio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA^{1*}



* 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, Pallante 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/glicopirrónio)

▼ 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 glicopirrónio equivalente a 50 µg de glicopirrónio. 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 glicopirrónio equivalente a 43 µg de glicopirrónio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Adultos:** A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Xoterna Breezhaler. **Populações especiais de doentes:** **Compromisso renal:** pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial. **Compromisso hepático:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização em doentes com compromisso grave da função hepática. **População idosa:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos). **População pediátrica (<18 anos):** a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** As cápsulas de Xoterna Breezhaler devem ser administradas pela via inalatória oral e apenas com a utilização do inalador Xoterna Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Xoterna Breezhaler deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister de origem para proteger da humidade, e apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentirem 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 glicopirrónio:** 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 tirotóxicas, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-, adrenérgicos ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-, adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG) ♦ **hipocalcémia:** os agonistas beta-, adrenérgicos podem produzir hipocalcémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas ♦ **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 hipocalcémico dos agonistas beta-, adrenérgicos ♦ a inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrónio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catións 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, pievria¹¹, dor torácica ♦♦ **Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100):** angioedema, insónia, glaucoma¹², doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, distonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/eritema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga ♦♦ **Raros (≥1/10.000, <1/1.000):** parestesias¹⁴ Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medifar-Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1.ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escalação de comparticipação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_1EC_V06

Número verde: 800 204 661

LABORATÓRIO MEDIFAR - PRODUTOS FARMACÊUTICOS, 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

Efeitos de crescer em ambiente agrícola (quinta) sobre a função pulmonar do adulto e os fenótipos de alergia: estudo internacional baseado na população

B Campbell,¹ C Raherison,² C J Lodge,^{1,3} A J Lowe,^{1,3} T Gislason,^{4,5} J Heinrich,^{6,7} J Sunyer,^{8,9,10} F Gómez Real,^{11,12} D Norbäck,¹³ M C Matheson,¹ M Wjst,¹⁴ J Dratva,^{15,16} R de Marco,¹⁷ D Jarvis,¹⁸ V Schlünssen,¹⁹ C Janson,¹¹ B Leynaert,²⁰ C Svanes,¹¹ S C Dharmage¹

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

Correspondência para

Professor Shyamali C Dharmage, Allergy & Lung Health Unit, Centre for Epidemiology & Biostatistics, The University of Melbourne, 207 Bouverie St, Carlton, VIC 3053, Australia

CS e SCD são ambos autores seniores

Recebido a 9 de dezembro de 2016

Revisto a 6 de julho de 2016

Aceite a 22 de julho de 2016

Publicado primeiro online a 26 de setembro de 2016

RESUMO

Fundamentação As evidências sugerem que a exposição à biodiversidade ambiental e microbiana numa fase precoce da vida poderá afetar a função pulmonar posterior e o risco de doença alérgica.

Objetivos Investigar a influência dos indicadores ambiente de vida na infância e biodiversidade sobre a atopia, a asma e a função pulmonar na idade adulta.

Métodos e medições O Estudo sobre Saúde Respiratória na Comunidade Europeia II investigou ~10 201 participantes, dos 26 aos 54 anos de idade, de 14 países, incluindo o local onde os participantes cresceram (ambiente agrícola, ambiente rural ou centro urbano) até aos 5 anos de idade. Criou-se um «score de biodiversidade» com base na exposição infantil a gatos, cães, infantário, partilha de quarto e irmãos mais velhos. Foram analisadas as associações à função pulmonar, hiper-reatividade brônquica (HRB), sensibilização alérgica, asma e rinite.

Principais resultados Comparativamente com um crescimento na cidade, os indivíduos expostos precocemente a uma vida em ambiente agrícola apresentavam menos sensibilização atópica (OR ajustada 0,46, IC 95% 0,37 a 0,58), HRB atópica (0,54 [0,35 a 0,83]), asma atópica (0,47 [0,28 a 0,81]) e rinite atópica (0,43 [0,32 a 0,57]), ao contrário das manifestações não atópicas. Observaram-se efeitos protetores menos pronunciados no caso das exposições a ambientes rurais. As mulheres criadas em ambiente agrícola apresentavam um FEV₁ superior (diferença ajustada 110 ml [64 a 157]), independentemente da sensibilização e da asma. Num ambiente urbano, um score de biodiversidade mais elevado foi associado a uma menor sensibilização alérgica.

Conclusões Este é o primeiro estudo a relatar efeitos benéficos do crescimento numa exploração agrícola sobre o FEV₁ na idade adulta. O nosso estudo confirmou os efeitos benéficos de viver os primeiros anos de vida em ambiente agrícola sobre a sensibilização, a asma e a rinite, e determinou uma associação similar para a HRB. Em pessoas que crescem em meio urbano, um score de biodiversidade mais elevado constituiu um preditor de uma menor sensibilização alérgica, mas com uma magnitude inferior à de uma infância passada em ambiente agrícola.

INTRODUÇÃO

Um aumento drástico da asma e da doença alérgica nas últimas décadas motivou uma investigação alargada dos fatores etiológicos responsáveis por estas patologias. Foram formuladas várias hipóteses de explicação deste aumento da doença alérgica no que toca às exposições em início de

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual o impacto relativo da exposição a ambiente agrícola em início de vida e outros agentes de biodiversidade sobre a função pulmonar e a hiper-reatividade brônquica (HRB) na idade adulta?

Que conclusão foi alcançada?

► Este é o primeiro estudo a relatar efeitos benéficos de um crescimento em ambiente agrícola sobre o FEV₁ do adulto e a comparar as exposições a agentes de biodiversidade com participantes de um meio urbano para confirmar os efeitos benéficos de um início de vida em ambiente agrícola sobre a sensibilização, a asma, a rinite e a HRB.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo descreve as associações entre exposições a ambiente agrícola ou agentes microbianos em início de vida e medições da função pulmonar clínica, HRB e doença alérgica no adulto, para ajudar a definir o papel da biodiversidade microbiana e da exposição a ambiente agrícola nas manifestações clínicas ao nível da função pulmonar do adulto.

vida. Evidências recentes indicam que o nível de exposição à biodiversidade ambiental ou microbiana numa fase precoce da vida poderá afetar o risco subsequente de manifestações alérgicas. Esta hipótese foi formulada inicialmente na sequência da observação de uma associação inversa entre a dimensão da família e a rinite alérgica, tendo sido desde então cunhada como a «hipótese da higiene».¹ Este trabalho foi posteriormente alargado, sob a forma da hipótese microbiana, por observações das ligações entre a exposição a ambientes agrícolas e uma redução das doenças alérgicas. O «efeito agrícola» foi observado numa série de estudos, os quais, na sua maioria, se centraram na exposição a ambientes agrícolas na infância e a manifestação de doença na infância, ao passo que uma menor quantidade de estudos investigou o impacto das exposições em início de vida sobre os fenótipos de doença no adulto.² A exposição a cargas acrescidas de micróbios, como os agentes virais, bacterianos e parasíticos

Para citar: Campbell B, Raherison C, Lodge C J, et al. Thorax 2017; 72:236–244.

associados aos ambientes agrícolas, foi proposta como um fator contributivo nesta ligação e estudos anteriores exploraram mais rigorosamente diversas vias de exposição associadas à vida em ambiente agrícola, a fim de investigar os seus contributos relativos para este «efeito agrícola».² Corroborando esta hipótese, estudos demonstraram igualmente que as cargas de endotoxinas e fungos nas residências agrícolas são significativamente mais elevadas do que nas residências não agrícolas.⁴⁻⁸

Na sequência do interesse no início de vida como uma janela crítica para as exposições que determinam o estado de saúde e doença ao longo da vida, inúmeros estudos investigaram as associações entre a exposição a ambiente agrícola na infância e as doenças alérgicas pediátricas. Revisões sistemáticas que sintetizaram evidências consideráveis de estudos sobre a exposição a ambiente agrícola e manifestações de doença na infância demonstraram um menor risco de asma, sibilância e doença alérgica associado ao «efeito agrícola».^{3,9} Contudo, uma menor quantidade de estudos analisou o impacto destas exposições na infância sobre manifestações alérgicas bem definidas no adulto ou a potencial persistência do «efeito agrícola» na idade adulta.^{2,3,9} Enquanto a maioria da investigação existente analisou manifestações alérgicas, incluindo a asma, pouco trabalho foi levado a cabo sobre a associação entre a exposição a ambiente agrícola em início de vida e medidas clínicas da função pulmonar na infância, adolescência ou idade adulta.¹⁰⁻¹⁴ Os achados em coortes mais jovens têm sido contraditórios, sendo que um estudo não revelou melhorias nas medidas espirométricas relacionadas com o «efeito agrícola»,¹² outro estudo demonstrou apenas uma FVC superior em crianças nascidas em ambiente agrícola¹⁴ e um terceiro estudo determinou uma menor prevalência de hiper-reatividade brônquica (HRB) em adolescentes criados em ambiente agrícola – um achado que foi mais acentuado em raparigas.¹³ Embora poucos artigos tenham apresentado uma estratificação completa desta associação por atopia, a fim de investigar esta associação entre grupos atópicos e não atópicos, num estudo sobre manifestações de doença em ambientes agrícolas na infância Fuchs *et al*¹² determinaram que a exposição a um ambiente agrícola reduzia o risco de sibilância, independentemente de um estado atópico, e observaram uma interação estatisticamente significativa entre a atopia e o óxido nítrico expirado fracionado, mas não com função pulmonar ou HRB. Nesta área, que carece de mais investigação, apenas um estudo investigou a associação entre a exposição a ambiente agrícola em início de vida e a função pulmonar do adulto, não tendo produzido resultados estatisticamente significativos.¹¹ Este estudo não revelou igualmente qualquer associação entre o crescimento em ambiente agrícola e o risco de HRB. O único outro estudo sobre este tema determinou uma menor probabilidade de HRB no adulto em caso de o indivíduo ser «nascido e criado» em ambiente agrícola.¹⁰ Adicionalmente, muitos estudos sobre exposições a ambientes agrícolas e manifestações de doenças alérgicas baseiam-se em comparações entre comunidades categorizadas como «agrícolas» e «não agrícolas», o que poderá menosprezar a significância das exposições rurais intermédias. Trata-se de uma distinção importante no contexto de a crescente urbanização estar cada vez mais associada a uma maior prevalência de doença alérgica.¹⁵ Além do mais, a intensidade do «efeito agrícola» não é frequentemente comparada com as outras exposições em início de vida associadas, relacionadas com a biodiversidade ambiental, como por exemplo um animal de estimação, irmãos mais velhos, partilha de quarto e interações com outras crianças no infantário ou na creche.¹⁶⁻¹⁸ Deste modo, não é atualmente claro se as exposições a uma maior carga microbiana em contexto urbano poderão permitir uma aproximação ao efeito produzido pela exposição a um ambiente agrícola em início de vida sobre as manifestações de doença alérgica ou respiratória.

Neste artigo, pretendemos acrescentar mais conhecimentos a estas lacunas na investigação, recorrendo ao Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia (ECRHS), o

maior estudo internacional com múltiplos países sobre a asma do adulto, que reuniu informações sobre a exposição na primeira infância a ambientes agrícolas e o local de crescimento. Foram ainda reunidas informações sobre outras exposições ambientais relacionadas com a biodiversidade e a carga microbiana, a par de medidas objetivas de manifestações clínicas no que toca à sensibilização mediada pela IgE e à função pulmonar na idade adulta. Com base nestes dados, quisemos investigar se a exposição a ambientes agrícolas está relacionada com manifestações alérgicas e com a função pulmonar no adulto e, se sim, saber se alguma associação pode ser explicada por marcadores microbianos substitutos.

MÉTODOS

Desenho do estudo e ferramentas de recolha de dados

Os métodos do ECRHS I encontram-se integralmente descritos noutra local.^{19,20} Resumidamente, no ECRHS I, os centros participantes selecionaram aleatoriamente amostras de participantes dos 20 aos 44 anos de idade, entre um total de 48 centros de 22 países, de 1991 a 1993. Uma base de amostragem selecionou aleatoriamente 1500 homens e mulheres em delimitações administrativas pré-existentes, com uma população de pelo menos 150 000 pessoas, as quais receberam por correio um breve questionário sobre asma e sintomas similares aos da asma (fase 1). Na fase 2, uma subamostra aleatória, composta por cerca de 20% dos inquiridos na fase 1, foi convidada a comparecer num centro de testes local para responder a um questionário mais detalhado, administrado por um entrevistador e para serem submetidos a um teste cutâneo e a análises ao sangue, a avaliação da função pulmonar por espirometria e testes de provocação com metacolina. Além do mais, participantes que não estavam incluídos na amostra aleatória, mas que relataram o uso atual de tratamento para a asma, um diagnóstico de asma ou que tivessem despertado com falta de ar nos últimos 12 meses (amostra sintomática), foram também convidados a participar na fase 2.

O ECRHS II, realizado entre 1998 e 2002, foi um seguimento dos participantes clínicos incluídos no ECRHS I. Vinte e nove centros participaram neste seguimento, em que os participantes foram submetidos a um questionário de rastreio preenchido pelos próprios, uma entrevista clínica, testes à função pulmonar e análise da IgE sérica. As medidas clínicas utilizadas nesta análise foram reunidas durante o seguimento do ECRHS II. Neste inquérito foram também reunidos os dados de exposição a ambiente agrícola em início de vida e de sintomas respiratórios atuais utilizados nesta análise. Pode consultar o protocolo completo em <http://www.ecrhs.org>.

Medições da IgE

Utilizando o *Pharmacia CAP System* (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suécia), mediu-se a IgE sérica total e níveis específicos de IgE relacionados com gato, ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus*), fungo *Cladosporium* e rabo-de-gato. Cada amostra foi manuseada de forma idêntica, com centrifugação e armazenamento subsequente a -20°C até à análise da IgE. O intervalo de medição da concentração sérica para a IgE total foi de 2-2000 kU/l e 0.35-100 kUA/l para a IgE específica.

Função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada por espirometria e o FEV₁ e a FVC máximos foram medidos através de um máximo de cinco testes aceitáveis.

A HRB foi medida através de testes de provocação com metacolina. A metacolina foi administrada com um dosímetro Mefar (Mefar, Bovezzo, Itália). Dois minutos após cada inalação, registou-se o FEV₁ e o teste era interrompido quando se alcançava uma descida de 20% do FEV₁ ou quando tivesse sido administrada a dose final de metacolina.

DEFINIÇÕES

Evoluções clínicas

A HRB foi definida como uma diminuição de pelo menos 20% do FEV₁ após o teste de provocação com metacolina (dose acumulada de 1 mg) e a sensibilização alérgica caracterizava-se por pelo menos um teste positivo a qualquer alérgeno específico ($\geq 0,35$ kUA/l). As alergias nasais foram determinadas através de um questionário, mediante a resposta a «Tem alguma alergia nasal, incluindo rinite alérgica?». Asma atual foi definida como HRB E sibilância atual OU a utilização de medicação para a asma nos últimos 12 meses.²¹ Os participantes eram classificados como tendo sibilância atual se respondessem «sim» à pergunta «Teve pieira ou assobio nos últimos 12 meses?». Nesta análise utilizaram-se medições contínuas de FEV₁, FVC e FEV₁/FVC. As evoluções clínicas de asma, rinite e HRB foram estratificadas em fenótipos alérgicos e não alérgicos, com base na presença ou ausência de sensibilização alérgica, conforme definida acima.

Exposição primária

Para esta análise, os participantes foram agrupados por local de crescimento até aos 5 anos de idade, conforme relatado no estudo de seguimento ECRHS II. A pergunta utilizada para determinar o ambiente em que o participante viveu na infância era «Que designação descreve o local onde viveu a maior parte do tempo até aos 5 anos de idade? (a) exploração agrícola (b) aldeia em zona rural (c) cidade pequena (d) subúrbio de uma cidade e (e) centro urbano». Utilizou-se na análise uma variável de três níveis, com centro urbano, exploração agrícola e uma categoria intermédia combinada de aldeia, cidade pequena ou subúrbio. Observaram-se achados similares e nenhuma diferença estatisticamente significativa nas evoluções clínicas entre os três grupos intermédios, quando investigados individualmente. Observou-se uma diferença pequena, mas insignificante, entre subúrbio e aldeia, sendo que os subúrbios apresentam um menor benefício face à aldeia.

Outras exposições

O «score de carga microbiana substituta» foi calculado a partir das respostas às seguintes perguntas do estudo ECRHS II: (a) Com que idade começou a frequentar uma escola, infantário ou creche?» (=1 se tivesse frequentado antes dos 5 anos); (b) «Tinha um cão/gato em casa no primeiro ano de vida OU dos 1 aos 4 anos de idade OU dos 5 aos 15 anos de idade?» (=1 para cada resposta afirmativa) (c) «Quantas outras crianças dormiam regularmente no seu quarto até aos cinco anos de idade?» (=1 se >0) e (d) «Quantos irmãos (ou irmãs) mais velhos [tem]?» (=1 se >0). O efeito combinado de infantário, animais de estimação, partilha de quarto e irmãos no início da vida foi analisado em conjunto como o «score cumulativo de carga microbiana substituta». Atribuiu-se aos indivíduos um score para uma série de fatores (0, 1, 2, 3, 4, 5 exposições).

Métodos analíticos

A significância da variação nas características demográficas no início do estudo por residência no início de vida foi avaliada com testes χ^2 ou mediante a análise de métodos de variância. Realizaram-se análises de regressão logística múltipla e multinomial para estimar as OR ajustadas para as associações entre o ambiente na infância e os fenótipos clínicos, ajustando para confundidores relevantes. Foi efetuada uma regressão linear múltipla para estimar as diferenças médias na função pulmonar por diferentes ambientes domésticos em início de vida, ajustando ao mesmo tempo para possíveis confundidores. Investigou-se uma potencial interação entre sexo e infância e foi apresentada uma análise estratificada na presença de uma interação significativa. Realizaram-se análises de sensibilidade com ajuste quanto à inclusão na amostra aleatória e sintomática, as quais foram consistentes com os achados apresentados.

Para todas as análises, foram incluídos os seguintes confundidores *a priori*: idade, sexo, centro de estudo, estado de tabagismo e antecedentes familiares de doença alérgica. Além do mais, determinou-se que a altura² era um confundidor *a priori* na análise dos dados da função pulmonar. Durante as análises foi também explorado um conjunto de potenciais confundidores, e eram incluídos no modelo final apenas se a estimação pontual variasse mais de 10%; estas variáveis incluíam nas análises da função pulmonar tabagismo materno/paterno, irmãos mais velhos ou partilha de quarto, frequência precoce de creche ou infantário, posse de cão/gato em idade precoce, estatuto socioeconómico e peso. Estudou-se a possível heterogeneidade de associações entre países. Utilizou-se um modelo de efeitos fixos para uma meta-análise das estimativas de risco quando não se observava uma heterogeneidade significativa com base no valor I^2 (<50%), a fim de comparar as estimativas de risco entre os países participantes.

Realizou-se uma análise de subgrupo, limitada aos indivíduos que cresceram num centro urbano nos primeiros 5 anos de vida, utilizando um score de carga microbiana e exposições a diversidade, a fim de avaliar se a potencial diminuição do risco nas evoluções clínicas era semelhante a qualquer diminuição de risco relacionada com a exposição a ambientes agrícolas.

Todas as análises foram efetuadas com o Stata V.12 (StataCorp, College Station, Texas).

RESULTADOS

Dos 10 201 participantes com dados de estudo relativamente à pergunta sobre o ambiente doméstico de infância, a maioria relatou que vivia numa aldeia em zona rural, numa cidade pequena ou num subúrbio de uma cidade até aos 5 anos de idade (63,9%). A percentagem de participantes de centros urbanos foi de 26,9% e o grupo mais reduzido foi o dos que residiam em explorações agrícolas, com 9,2%. Os participantes expostos a ambientes agrícolas eram significativamente mais velhos no seguimento do que aqueles que nasceram em ambientes rurais ou em centros urbanos (Quadro 1). A prevalência de exposição a cães e gatos na infância, irmãos mais velhos ou partilha de quarto com crianças mais velhas era também mais elevada naqueles que relataram terem vivido em ambiente agrícola até aos 5 anos de idade. Adicionalmente, os antecedentes familiares de doença alérgica foram menos prevalentes neste grupo.

Quadro 1 Características e dados demográficos da população do estudo, segundo o ambiente de vida de infância

	Centro urbano, média (DP)	Aldeia/cidade pequena/subúrbio, média (DP)	Exploração agrícola, média (DP)	Valor de p*
Média de idade, anos	41,9 (7,2) % (n)	42,6 (7,2) % (n)	45,1 (6,4) % (n)	<0,001
Sexo				
Masculino	45,5 (1201)	48,0 (2991)	46,8 (432)	
Feminino	54,5 (1441)	52,0 (3239)	53,3 (492)	0,085
Fumou nalgum momento da vida	57,4 (1512)	56,3 (3505)	54,3 (501)	0,262
Pai fumava	66,5 (1705)	65,3 (3932)	61,0 (541)	0,019
Mãe fumava	27,8 (726)	23,1 (1415)	14,0 (128)	<0,001
Gato na infância	32,2 (717)	44,3 (2772)	84,0 (743)	<0,001
Cão na infância	30,1 (677)	42,8 (2707)	73,2 (655)	<0,001
Irmãos mais velhos	53,4 (702)	54,2 (2065)	61,7 (409)	0,001
Partilha de quarto	65,3 (1774)	66,9 (4332)	71,2 (666)	0,005
Antecedentes familiares de doença alérgica	37,9 (883)	31,5 (1714)	26,4 (218)	<0,001
Infecção respiratória grave <5 anos	12,2 (319)	10,7 (649)	12,1 (108)	0,088
Frequência de escola <5 anos	50,3 (1124)	36,2 (2288)	18,4 (163)	<0,001

*Significância estatística determinada por χ^2 ou análise de variância.

Quadro 2 Associações entre medidas da função pulmonar e manifestações de doença alérgica e o ambiente doméstico na infância (grupo de referência de centro urbano)

	Centro urbano, % (n)	Aldeia/cidade pequena/subúrbio, % (n)	Exploração agrícola, % (n)	Aldeia/cidade pequena/subúrbio, OR (IC 95%) ou diferença média (DP)	Exploração agrícola, OR (IC 95%) ou diferença média (DP)
HRB	18 (306)	16 (625)	12 (78)		
+HRB – atopia				1,05 (0,81 a 1,36)	0,92 (0,61 a 1,39)
–HRB + atopia				0,82 (0,69 a 0,96)	0,46 (0,34 a 0,61)
+HRB + atopia				0,88 (0,69 a 1,11)	0,54 (0,35 a 0,83)
Média FEV ₁ /FVC (DP)*	80,2 (6,8)	80,0 (6,7)	80,6 (6,8)	-0,06 (0,41 a 0,29), p=0,746	0,60 (0,04 a 1,16), p=0,036
Qualquer sensibilização atópica	38 (771)	31 (1564)	18 (143)	0,83 (0,73 a 0,94)	0,46 (0,37 a 0,58)
Sintomas nasais	36 (950)	32 (1992)	25 (230)		
+Sintomas nasais				1,04 (0,87 a 1,24)	0,96 (0,73 a 1,26)
–Atopia					
–Sintomas nasais				0,76 (0,64 a 0,91)	0,51 (0,37 a 0,69)
+Atopia					
+Sintomas nasais				0,90 (0,77 a 1,05)	0,43 (0,32 a 0,57)
+Atopia					
Asma atual	6,1 (168)	5,5 (361)	4,4 (41)		
+Asma atual				1,08 (0,72 a 1,61)	1,09 (0,60 a 1,99)
–Atopia					
–Asma atual				0,82 (0,72 a 0,93)	0,47 (0,37 a 0,59)
+Atopia					
+Asma atual				0,92 (0,70 a 1,21)	0,47 (0,28 a 0,81)
+Atopia					

As associações estatisticamente significativas estão a negrito.

Ajuste para idade, sexo, centro de estudo, estado de tabagismo e antecedentes familiares de doença alérgica.

*Ajuste adicional: altura² e peso.

HRB, hiper-reatividade brônquica.

Fenótipos alérgicos

Observou-se uma menor prevalência de qualquer sensibilização alérgica ($p<0,001$), sintomas nasais ($p<0,001$) ou HRB (0,002) nos participantes que relataram uma exposição a ambiente agrícola antes dos 5 anos de idade (Quadro 2). Os indivíduos que viveram numa exploração agrícola até aos 5 anos de idade apresentavam um risco reduzido (OR=0,46 IC 95% 0,37 a 0,58) de atopia no adulto, comparado com os que viveram num centro urbano (Quadro 2). Observou-se uma redução apenas moderada nos adultos de aldeias/cidades pequenas/subúrbio. A estratificação dos sintomas nasais por sensibilização revelou que o efeito protetor do ambiente agrícola se limitou àqueles com sintomas nasais alérgicos (OR= 0,43, IC 95% 0,32 a 0,57). Os participantes com início de vida numa aldeia, cidade pequena ou subúrbio não apresentavam um risco reduzido de sintomas nasais alérgicos comparativamente com o grupo de referência do centro urbano. Observou-se um padrão semelhante para a asma alérgica/não alérgica atual relativamente ao local de crescimento, sendo que as crianças do ambiente agrícola manifestavam uma redução significativa do risco de asma alérgica, de cerca de 50%. Por outro lado, o risco de asma alérgica atual para os participantes provenientes de uma aldeia, cidade pequena ou subúrbio não diminuiu significativamente comparativamente com o grupo de referência de centros urbanos. Observou-se igualmente um padrão muito semelhante na análise da HRB alérgica/não alérgica relativamente ao ambiente da infância.

Função pulmonar

Observou-se uma interação ($p=0,03$) entre o sexo e o ambiente doméstico em início de vida para o FEV₁ (Quadro 3), mas não

para o rácio FEV₁/FVC. Após o ajuste para confundidores *a priori* e peso, os indivíduos do sexo feminino com ambiente agrícola na infância manifestaram um FEV₁ significativamente superior, de 110 ml (IC 95% 64 a 157). Observaram-se valores de FEV₁/FVC ligeiramente superiores para os indivíduos que viveram numa exploração agrícola até aos 5 anos de idade (0,60, $p=0,036$, Quadro 2). Contudo, concluiu-se que este aumento era apenas modesto após o ajuste para os hábitos tabágicos da mãe/pai e infeções respiratórias graves até aos 5 anos de idade ($p=0,115$). Não se observaram associações significativas com o FEV₁/FVC categorizado acima e abaixo de 70%. Além disso, não se observou um FEV₁/FVC superior para os participantes de aldeias/cidades pequenas/subúrbios comparativamente com o grupo de referência de centro urbano.

Meta-análise dos efeitos

Não se registou heterogeneidade quanto às associações de local de crescimento de país para país no que toca à manifestação de sensibilização alérgica (Figura 1; $I^2=0\%$), ao passo que se observou alguma heterogeneidade para a evolução do FEV₁ (Figura 2; $I^2=44,8\%$). A estimativa de risco agrupada para qualquer sensibilização no subgrupo do ambiente agrícola indica uma redução de 53% (IC 95% 0,36 a 0,59) do risco de sensibilização, ao passo que o grupo da aldeia apresentava uma redução de apenas 26% (IC 95% 0,74 a 0,96) comparativamente com os indivíduos expostos a um ambiente de centro urbano em início de vida. Observaram-se níveis de FEV₁ mais elevados em indivíduos do sexo feminino que cresceram em ambiente agrícola comparativamente com o crescimento num centro urbano (média agrupada = 0,13 L, IC 95% 0,09 a 0,18).

Quadro 3 Evoluções ao nível da função pulmonar relativamente ao ambiente de vida na infância

	Homens FEV ₁ , médio, L (DP)	Diferença ajustada no FEV ₁ , ml*	Mulheres FEV ₁ , médio, L (DP)	Diferença ajustada no FEV ₁ , ml*
Centro urbano	4,03 (0,59)	(referência)	2,97 (0,40)	(referência)
Aldeia/cidade pequena/subúrbio	4,06 (0,73)	41 (-5 a 86), $p=0,080$	2,99 (0,40)	22 (-7 a 51), $p=0,142$
Exploração agrícola	4,08 (0,59)	52 (-20 a 124), $p=0,158$	3,08 (0,40)	110 (64 a 157), $p<0,001$

*Ajuste para idade, altura², peso, centro de estudo, estado de tabagismo e antecedentes familiares de doença alérgica.

Figura 1 Meta-análise de efeitos fixos para probabilidades de qualquer sensibilização causada pelo ambiente doméstico em início de vida, para cada país participante. Para cada centro, o losango indica a OR e as linhas horizontais indicam o IC de 95%; a área do losango é proporcional à dimensão da amostra do estudo em cada centro.

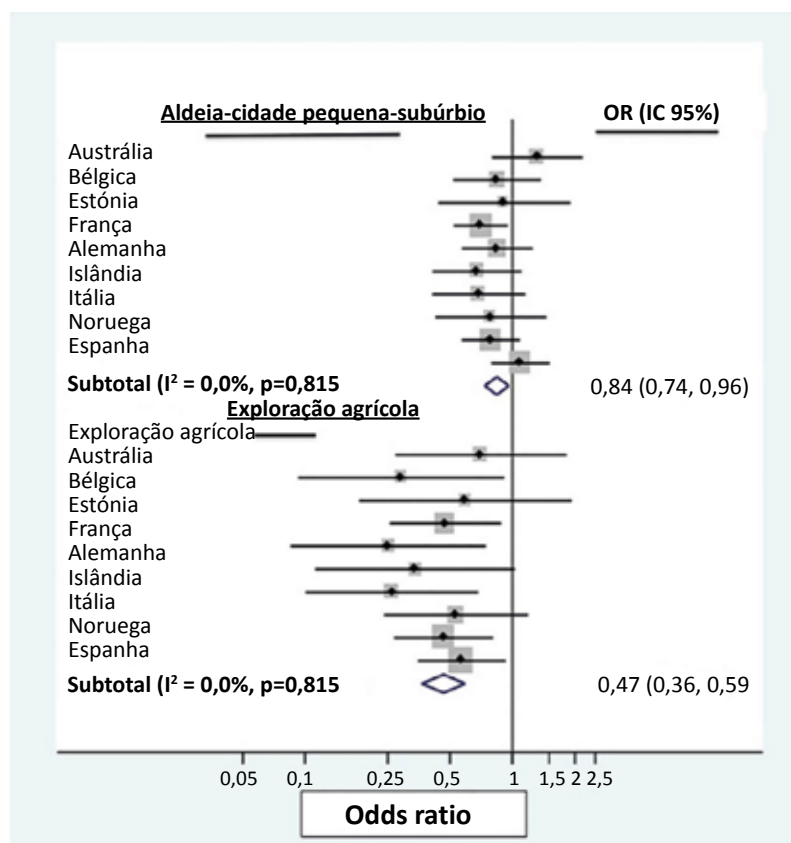
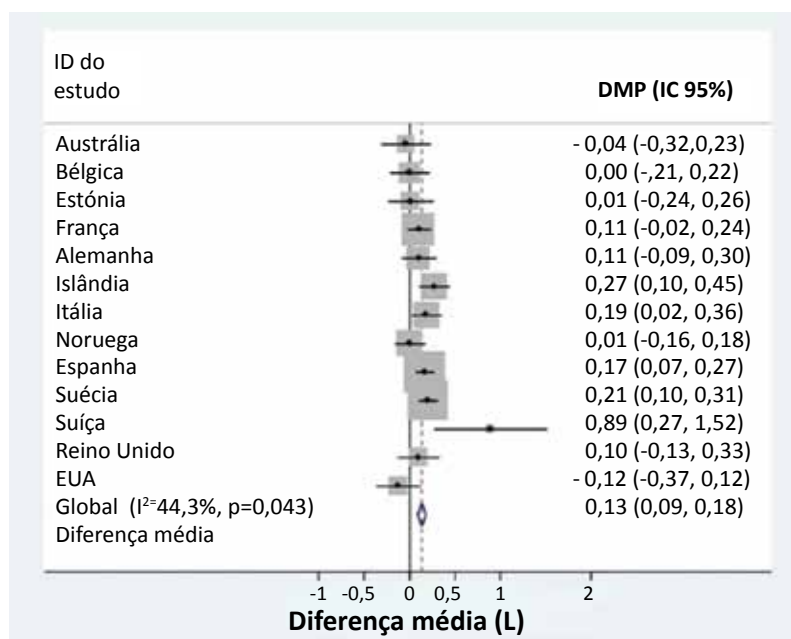


Figura 2 Meta-análise de efeitos aleatórios para a diferença média no FEV₁ por país comparando o ambiente agrícola com o centro urbano em indivíduos do sexo feminino. Para cada país, o losango indica a diferença média ponderada (DMP) e as linhas horizontais indicam o IC de 95%; a área do losango é proporcional à dimensão da amostra do estudo em cada país.



Análises de subgrupo

O Quadro 4 apresenta estatísticas descritivas de cada subgrupo de *score* de biodiversidade. Entre os indivíduos que viveram num centro urbano nos primeiros 5 anos de vida, observou-se uma redução do risco de qualquer sensibilização proporcionalmente ao aumento do *score* de carga microbiana substituída (tendência $p=0,05$) (Quadro 5). De modo similar, para a maioria das evoluções clínicas, observou-se uma diminuição da probabilidade proporcionalmente ao aumento do *score* de carga microbiana substituída. Contudo, como se constata no Quadro 5, a exposição a um ambiente agrícola em início de vida foi associada a uma maior redução do risco de sensibilização e de fenótipos de doença alérgica comparativamente com qualquer nível de exposição microbiana substituída num centro urbano.

DISCUSSÃO

É interessante notar que, neste estudo internacional, se observou um FEV₁ superior apenas nas mulheres expostas a um ambiente agrícola nos primeiros 5 anos de vida, independentemente de asma e sensibilização, o que, tanto quanto é do nosso conhecimento, nunca antes foi notificado. Adicionalmente, observou-se um efeito protetor da exposição a um ambiente agrícola em início de vida sobre a sensibilização alérgica e fenótipos alérgicos de sintomas nasais, asma e HRB em adultos; embora as pessoas que cresceram em contexto rural apresentassem alguma redução do risco de sensibilização, não foi tão forte como a observada nas pessoas criadas em ambiente agrícola. A associação entre a exposição a ambiente agrícola e a sensibilização foi consistente em todos os países que participaram neste estudo, ao passo que o efeito no FEV₁ variou ligeiramente de centro para centro. Os

Quadro 4 Associações entre medidas da função pulmonar e manifestações de doença alérgica e o ambiente doméstico na infância (grupo de referência de centro urbano)

	Score 0, média (DP)	Score 1, média (DP)	Score 2, média (DP)	Score 3, média (DP)	Score 4, média (DP)	Score 5, média (DP)	Valor de p*
Média de idade, anos	43,6 (7,3) % (n)	43,7 (7,3) % (n)	42,3 (7,3) % (n)	42,2 (7,3) % (n)	41,9 (7,0) % (n)	39,9 (7,4) % (n)	<0,001
Sexo							
Masculino	53,6 (30)	50,1 (137)	45,7 (313)	45,1 (296)	41,9 (42)	40,8 (44)	
Feminino	46,4 (26)	49,8 (136)	54,3 (372)	54,9 (361)	58,1 (97)	59,3 (64)	0,243
Fumou nalgum momento da vida	48,2 (27)	61,3 (166)	55,8 (381)	58,0 (380)	64,3 (218)	62,0 (67)	0,058
Pai fumava	70,9 (34)	62,8 (165)	64,4 (428)	68,4 (437)	73,4 (240)	78,9 (82)	0,004
Mãe fumava	27,3 (15)	23,3 (62)	25,1 (169)	24,8 (161)	32,9 (110)	34,3 (37)	0,020
Gato na infância	0	3,9 (11)	12,9 (95)	36,0 (247)	72 (249)	100 (108)	<0,001
Cão na infância	0	5,6 (16)	9,8 (72)	31,6 (217)	71,4 (247)	100 (108)	<0,001
Irmãos mais velhos	0	48,6 (139)	82,4 (605)	91,8 (630)	97,4 (337)	100 (108)	<0,001
Partilha de quarto	0	23,1 (66)	58,0 (426)	78,1 (536)	90,2 (312)	100 (108)	0,005
Frequência de escolas <5 anos	0	18,9 (54)	36,8 (270)	62,4 (428)	69,1 (239)	100 (108)	<0,001
Antecedentes familiares de doença alérgica	31,9 (15)	33,8 (78)	32 (191)	35,4 (204)	31,8 (93)	33,3 (31)	0,849
Infecção respiratória grave <5 anos	9,4 (5)	11,9 (32)	10,6 (74)	8,9 (58)	11,1 (37)	11,3 (11)	0,754

*Significância estatística determinada por χ^2 ou análise de variância.**Quadro 5** Associações entre as medidas da função pulmonar e manifestações de doença alérgica em diversos níveis de biodiversidade num ambiente de crescimento em centro urbano (agrupadas por score de biodiversidade) e numa exploração agrícola

	Score de biodiversidade 0/1, centro urbano de referência	Score de biodiversidade 2, centro urbano	Score de biodiversidade 3, centro urbano	Score de biodiversidade 4/5, centro urbano	Exploração agrícola
FEV ₁ * - Homens (ml)	-	-16 (-133 a 101)	-56 (-179 a 67)	-91 (229 a 46)	32 (-90 a 153)
FEV ₁ * - Mulheres (ml)	-	11 (-73 a 95)	-9 (-96 a 77)	51 (-41 a 143)	116 (29 a 202), p=0,009
FEV ₁ /FVC*	-	-0,22 (-1,17 a 0,72)	-0,44 (-1,42 a 0,54)	-0,43 (-1,5 a 0,64)	0,30 (-0,67 a 1,28), p=0,545
+HRB – atopía	-	0,99 (0,51 a 1,91)	0,64 (0,31 a 1,32)	0,78 (0,36 a 1,68)	0,77 (0,39 a 1,51)
–HRB + atopía	-	0,66 (0,43 a 1,01)	0,72 (0,47 a 1,12)	0,54 (0,29 a 0,88)	0,31 (0,19 a 0,49)
+HRB + atopía	-	0,83 (0,43 a 1,60)	0,80 (0,41 a 1,57)	0,96 (0,47 a 1,96)	0,46 (0,23 a 0,95)
Qualquer sensibilização atópica	-	0,81 (0,58 a 0,12)	0,76 (0,54 a 1,07)	0,70 (0,49 a 1,02)	0,36 (0,25 a 0,52)
+Sintomas nasais – atopía	-	1,23 (0,78 a 1,96)	0,94 (0,58 a 1,51)	0,87 (0,52 a 1,46)	0,85 (0,55 a 1,32)
–Sintomas nasais + atopía	-	0,76 (0,49 a 1,18)	0,81 (0,53 a 1,26)	0,83 (0,52 a 1,33)	0,42 (0,28 a 0,66)
+Sintomas nasais + atopía	-	0,96 (0,65 a 1,42)	0,88 (0,59 a 1,31)	0,85 (0,55 a 1,31)	0,38 (0,25 a 0,56)
+Asma atual – atopía	-	0,80 (0,32 a 2,00)	0,48 (0,17 a 1,34)	0,31 (0,08 a 1,11)	0,55 (0,21 a 1,41)
–Asma atual + atopía	-	0,77 (0,55 a 1,09)	0,70 (0,49 a 1,00)	0,61 (0,41 a 0,90)	0,34 (0,23 a 0,50)
+Asma atual + atopía	-	1,16 (0,47 a 2,88)	1,26 (0,50 a 3,13)	1,57 (0,60 a 4,10)	0,56 (0,21 a 1,50)

As associações estatisticamente significativas estão a negrito.

Ajuste para idade, sexo, centro de estudo, estado de tabagismo e antecedentes familiares de doença alérgica.

*Ajuste adicional: altura² e peso. HRB, hiper-reatividade brônquica.

nossos achados sobre sensibilização atópica são consistentes com uma análise anterior do ECRHS I, realizada por Leynaert *et al.*²² que comparava os participantes «agrícolas» com «não agrícolas», tendo determinado um risco reduzido de sensibilização atópica na idade adulta (*odds ratio* bruta (ORb) 0,68, IC 95% 0,55 a 0,86) com a vida num ambiente agrícola na infância, mas não observaram associações quanto ao risco de asma (ORb 0,82; IC 95% 0,53 a 1,27) ou sibilância (ORb 1,09; IC 95% 0,82 a 1,46). Enquanto as exposições em início de vida num centro urbano relacionadas com o aumento de substitutos de diversidade microbiana também demonstraram estar associadas a um menor risco de sensibilização, esta redução não foi tão elevada como na exposição apenas a ambiente agrícola.

A nossa análise de marcadores substitutos de aumento das exposições microbianas indicou que, num ambiente urbano, uma maior exposição a uma carga microbiana poderá reduzir o risco de doença atópica, mas a magnitude deste efeito não está à altura daquela observada com a exposição a ambiente agrícola. É possível que o contacto prolongado com exposições agrícolas específicas, como gado com uma ampla diversidade microbiana, não consiga encontrar correspondência

em qualquer exposição em centro urbano. Estes achados vêm corroborar ainda mais o papel desempenhado pela carga e pela diversidade em exposições ambientais no que toca ao desenvolvimento de doenças alérgicas, como propõe a «hipótese da diversidade microbiana».²³⁻²⁷ É também relevante ponderar a possibilidade de que medidas substitutas, como animais de estimação, infantilidade e exposição a multidões, possam constituir fatores ou mecanismos alternativos que influenciam o risco de doença, a par da biodiversidade microbiana, o que poderia potencialmente influenciar as estimativas associadas ao nosso *score* de biodiversidade. Adicionalmente, a evicção seletiva de animais de estimação devido a asma ou alergia poderá também influenciar os *scores* dos centros urbanos, mas desempenharia apenas um papel reduzido nas nossas estimativas.²⁸ Contudo, os achados globais da nossa análise indicam que a diversidade de exposições microbianas em início de vida afeta as manifestações de doença numa fase posterior, na vida adulta.

Até agora, a maior parte do trabalho realizado sobre exposições a ambientes agrícolas centrou-se na associação entre o contacto com um ambiente agrícola em início de vida e as manifestações alérgicas e respiratórias na infância, enquanto muito

poucos estudos investigaram o impacto de um contacto precoce com um ambiente agrícola sobre a doença no adulto, e especialmente sobre a função pulmonar do adulto.⁹ Os nossos achados sobre o impacto da exposição a ambiente agrícola sobre a função pulmonar em mulheres constituem uma novidade. A resposta diferencial a uma série de exposições ambientais, como a diversidade microbiana, o ambiente dentro de casa e a poluição atmosférica, poderão eventualmente contribuir para esta diferença entre sexos. Adicionalmente, as exposições efetivas relacionadas com os ambientes urbano e rural poderão diferir entre homens e mulheres. É possível que, numa exploração agrícola, os homens desempenhem papéis diferentes ou durante mais tempo do que as mulheres, a ponto de os seus níveis de exposição se tornarem nocivos e não protetores.²⁹ As diferenças sociais em torno dos padrões de asseio dos homens e das mulheres poderão também afetar a função da hipótese da higiene relativamente ao sexo.³⁰ Observou-se um funcionamento do «efeito agrícola» dependente do sexo em crianças ou adolescentes no que toca à incidência cumulativa da asma e, em adultos com exposição a ambiente agrícola em início de vida, relativamente a asma, rinite alérgica e atopia.^{29 31 32} Além do mais, foram já exploradas as diferenças entre sexos no que diz respeito a outras exposições ambientais e à evolução clínica ao nível da saúde pulmonar e de doença alérgica. Num estudo recente por Mészáros *et al*,³³ determinou-se que a exposição a tabaco ambiental em casa aumentava a probabilidade de asma atual apenas nos homens. Embora os achados tenham sido inconsistentes, foram também notificadas diferenças entre sexos em resposta à poluição atmosférica.^{34 35}

Notificou-se igualmente que as interações genes/ambiente desempenham um papel crucial na associação entre um ambiente agrícola e manifestações de doença alérgica/respiratória.^{36 37} Sugere-se que os indivíduos geneticamente suscetíveis poderão correr um risco superior de manifestações alérgicas e respiratórias quando expostos a um ambiente agrícola e que estes grupos poderão selecionar-se a si mesmos para se excluírem das populações agrícolas. Foi interessante observarmos que os indivíduos com exposição a ambiente agrícola apresentam uma menor prevalência de antecedentes familiares de alergias, o que corrobora esta hipótese.

A nossa revisão recente consolidou a literatura publicada, demonstrando interações significativas entre polimorfismos do gene CD14 e exposições microbianas ambientais, com evidências de um efeito protetor sobre a doença atópica na infância.³⁷ Evidências adicionais demonstraram igualmente que a expressão de genes recetores do tipo Toll 2 (TLR2) poderá diferir entre crianças criadas e não criadas em ambiente agrícola, e acredita-se que alguns TLR poderão agir através de diversas vias de sinalização para modificar o risco de doenças alérgicas ou respiratórias.^{38 39} Formulou-se igualmente a hipótese de polimorfismos em genes de stress oxidativo poderem desempenhar um papel nas interações genes/poluentes ambientais com impacto nas doenças alérgicas e respiratórias. Contudo, as investigações sobre a modificação do risco de doença respiratória através de um resposta de stress oxidativo alterada relacionada com variantes genéticas dos genes NAD(P)H:quinona oxidoreductase 1 (NQO1) e glutathione S-transferase (GST), produziram resultados mistos.⁴⁰ A discussão acima destaca que vários genes podem modificar o papel desempenhado no «efeito agrícola» observado e que a investigação futura nesta área terá de considerar uma série de potenciais modificadores ambientais e genéticos.

A mais-valia do nosso estudo é o facto de ser um estudo multinacional com uma boa potência, sobre a asma e a atopia no adulto, que reuniu diversos dados de exposição e medidas clínicas objetivas de sensibilização atópica e da função pulmonar, recorrendo a um protocolo normalizado. As potenciais

limitações deste estudo são os dados das exposições em início de vida recolhidos retrospectivamente e o facto de não estarem disponíveis para comparação medidas objetivas de diversidade microbiana. Confusão residual, causada por uma ampla gama de exposições associadas a diferentes ambientes domésticos, como referido anteriormente, poderá também estar presente nesta análise. Estes confundidores não controlados podem contribuir para o «efeito agrícola» observado de uma forma específica que deverá ser isolada em investigações futuras. Por fim, a autoseleção de exclusão de uma vida agrícola no caso das pessoas com antecedentes familiares com doença alérgica poderá representar um enviesamento. Embora tenhamos aplicado nas nossas análises um ajuste quanto aos antecedentes familiares de doença alérgica, poderá remanescer alguma confusão residual com base na gravidade dos sintomas de doença alérgica. Sem uma exploração mais aprofundada das manifestações clínicas em início de vida, como a função pulmonar ou a idade no início da doença, não temos possibilidade de determinar se os efeitos sobre a função pulmonar ou a doença na idade adulta resultam do efeito direto da exposição a ambiente agrícola na infância sobre a saúde do adulto ou se são mediadas por efeitos diferentes sobre a doença na infância. É igualmente possível que as exposições em adulto, como o ambiente ocupacional ou doméstico, possam modificar o efeito das exposições em início de vida sobre a doença no adulto; não se observaram contudo nas análises quaisquer interações significativas entre o ambiente doméstico em início de vida e o asseio ou as atividades agrícolas do adulto.

CONCLUSÕES

Consistentemente, em 14 países, esta análise revela que a exposição a ambientes agrícolas em início de vida protege de doenças alérgicas posteriores na idade adulta. A consistência dos achados em vários contextos de múltiplos países sugere que os efeitos agrícolas poderão dever-se a mecanismos biológicos, e não a efeitos socioculturais divergentes de país para país. Um novo achado foi o de que as mulheres criadas numa exploração agrícola apresentavam uma melhor função pulmonar, tendo-se observado uma heterogeneidade apenas ligeira entre os 14 países. Será necessário realizar trabalho adicional para explicar as diferenças entre sexos. A nossa análise demonstrou ainda efeitos protetores de marcadores de diversidade microbiana (animais de estimação, irmãos, infantário, etc.) em pessoas com passado em centros urbanos, mas não tão fortes como os efeitos protetores associados a um crescimento em ambiente agrícola. Os estudos futuros deverão procurar determinar as exposições agrícolas críticas que impulsionam a associação à sensibilização, explorando os componentes microbianos dos ambientes agrícolas, recorrendo a estudos moleculares.

Afiliações dos autores

¹Allergy & Lung Health Unit, Centre for Epidemiology & Biostatistics, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

²Unité Epidémiologie et Biostatistique, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

³Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia

⁴Department of Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland

⁵Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

⁶Institute of Epidemiology I, German Research Centre for Environmental Health, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany

⁷Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital Munich, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Germany

⁸Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain

⁹CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

¹⁰Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (UPF), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

¹¹Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

¹²Centre for International Health, University of Bergen, Norway

¹³Department of Medical Sciences; Occupational and Environmental Medicine, Uppsala University, Uppsala, Sweden

¹⁴Institute of Lung Biology and Health (ILBD), Comprehensive Pneumology Center (CPC), Helmholtz Zentrum München, Munich-Neuherberg, Germany

¹⁵Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

¹⁶University of Basel, Basel, Switzerland

¹⁷Epidemiology and Medical Statistics, University of Verona, Verona, Italy

¹⁸National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

¹⁹Section for Environment Occupation and Health, Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

²⁰Centre de Recherche Albert Bonniot, Grenoble, France

Agradecimentos O estudo ECRHS é um projecto conjunto com múltiplos IP's e financiado por muitas fontes. Este relatório usa informações da ECRHS I e ECRHS II, os IP's e as pessoas envolvidas na pesquisa mudaram ao longo dos anos, mas para estas fases incluem: líder do projecto: Peter Burney; Statistician: Sue Chinn; principal investigador: Deborah Jarvis; Coordenador do projecto: Jill Knox; investigador principal: Christina Luczynska; assistente estatístico: J. Potts; gestor de dados: S. Arinze, comité de direcção: Josep M. Anto, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS), Universitat Pompeu Fabra (UPF); Peter Burney, Imperial College, London (líder do projecto); Isa Cerveri, University of Pavia; Susan Chinn, King's College, London; Roberto de Marco, University of Verona; Thorarinn Gislason, Iceland University Hospital; Joachim Heinrich, GSF—Institute of Epidemiology, Christer Janson, Uppsala University; Deborah Jarvis, Imperial College London; Nino Kunzli, formerly University of Basel, now University of Southern California Los Angeles; Benedicte Leynaert, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM); Françoise Neukirch, Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM); J. Schouten, University of Groningen; Jordi Sunyer, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS), Universitat Pompeu Fabra (UPF); Cecilie Svanes, University of Bergen; Vermeire, University of Antwerp; Matthias Wjst, GSF—Institute of Epidemiology and Technical University Munchen. Investigadores principais e equipa científica sénior: Bélgica: South Antwerp & Antwerp City (P. Vermeire, J. Weyler, M. Van Sprundel, V. Nelen). Estonia: Tartu (R. Jogi, A. Soon). França: Paris (F. Neukirch, B. Leynaert, R. Liard, M. Zureik), Grenoble (I. Pin, J. Ferran-Quentin). Alemanha: Erfurt (J. Heinrich, M. Wjst, C. Frye, I. Meyer). Islândia: Reykjavik (T. Gislason, E. Bjornsson, D. Gislason, T. Blondal, K.B. Jorundsdottir). Itália: Turin (M. Bugiani, P. Piccioni, E. Caria, A. Carosso, E. Migliore, G. Castiglioni), Verona (R. de Marco, G. Verlato, E. Zanolin, S. Accordini, A. Poli, V. Lo Cascio, M. Ferrari), Pavia (A. Marinoni, S. Villani, M. Ponzio, F. Frigerio, M. Comelli, M. Grassi, I. Cerveri, A. Corsico). Holanda: Groningen & Geleen (J. Schouten, M. Kerkhof). Noruega: Bergen (A. Gulsvik, E. Omenaas, C. Svanes, B. Laerum). Espanha: Barcelona (J.M. Anto, J. Sunyer, M. Kogevinas, J.P. Zock, X. Basagana, A. Jaen, F. Burgos), Huelva (J. Maldonado, A. Pereira, J.L. Sanchez), Albacete (J. Martinez-Moratailla Rovira, E. Almar), Galdakao (N. Muniozgueren, I. Urrutia), Oviedo (F. Payo). Suécia: Uppsala (C. Janson, G. Boman, D. Norback, M. Gunnbjornsdottir), Goteborg (K. Toren, L. Lillienberg, A.C. Olin, B. Balder, A. Pfeifer-Nilsson, R. Sundberg), Umea (E. Norrman, M. Soderberg, K. Franklin, B. Lundback, B. Forsberg, L. Nystrom). Suíça: Basel (N. Kunzli, B. Dibbert, M. Hazenkamp, M. Brutsche, U. Ackermann-Liebrich). Reino Unido: Norwich (D. Jarvis, B. Harrison), Ipswich (D. Jarvis, R. Hall, D. Seaton). Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética Estudo multinacional com vários órgãos de aprovação.

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

REFERÊNCIAS

- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–60.
- von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:861–8.
- Genuneit J. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:509–18.
- Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869–77.
- Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, et al. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1272–8.
- Thorne PS, Kulhanková K, Yin M, et al. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: The National survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1371–7.
- van Strien RT, Engel R, Holst O, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:860–7.
- von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230–4.
- Campbell BE, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:744–57.

- Portengen L, Sigsgaard T, Omland Ø, et al. Low prevalence of atopy in young danish farmers and farming students born and raised on a farm. *Clin Exp Allergy* 2002;32:247–53.
- Schulze A, van Strien RT, Praml G, et al. Characterization of asthma among adults with and without childhood farm contact. *Eur Respir J* 2007;29:1169–73.
- Fuchs O, Genuneit J, Latzin P, et al. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:382–8.e6.
- Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1563–6.
- Merchant JA, Naleway AL, Svendsen ER, et al. Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ Health Perspect* 2005;113:350–6.
- Nicolau N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005;60:1357–60.
- Vargas C, Bustos P, Diaz PV, et al. Childhood environment and atopic conditions, with emphasis on asthma in a Chilean agricultural area. *J Asthma* 2008;45:73–8.
- Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:15.
- Calvani M Jr, Alessandri C, Bonci E. Fever episodes in early life and the development of atopy in children with asthma. *Eur Respir J* 2002;20:391–6.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60.
- European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071–9.
- Dharmage S, Bailey M, Raven J, et al. Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:65–71.
- Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, et al. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164Pt 1:1829–34.
- Lluis A, Depner M, Gaugler B, et al. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:551–9.
- Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004;2:5–12.
- Downs SH, Marks GB, Mitakakis TZ, et al. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001;31:570–5.
- Illis S, Depner M, Genuneit J, et al. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments: the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1470–7.e6.
- Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129–33.
- Svanes C, Zock JP, Antó J, et al. Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:691–8.
- Genuneit J. Sex-Specific Development of Asthma Differs between Farm and Nonfarm Children: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:588–90.
- Clough S. Gender and the hygiene hypothesis. *Soc Sci Med* 2011;72:486–93.
- Rennie DC, Karunanayake CP, Chen Y, et al. Early farm residency and prevalence of asthma and hay fever in adults. *J Asthma* 2016;53:2–10.
- Rennie DC, Lawson JA, Karunanayake CP, et al. Farm Exposure and Atopy in Men and Women: The Saskatchewan Rural Health Study. *J Agromedicine* 2015;20:302–9.
- Mészáros D, Burgess J, Walters EH, et al. Domestic airborne pollutants and asthma and respiratory symptoms in middle age. *Respirology* 2014;19:411–18.
- Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect* 2010;118:1497–502.
- Oosterlee A, Drijver M, Lebet E, et al. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996;53:241–7.
- de Jong K, Boezen HM, Hacken NH, et al. LifeLines cohort study. GST-omega genes interact with environmental tobacco smoke on adult level of lung function. *Respir Res* 2013;14:83.
- Lau MYZ, Dharmage SC, Burgess JA, et al. CD14 polymorphisms, microbial exposure and allergic diseases: a systematic review of gene-environment interactions. *Allergy* 2014;69:1440–53.
- Lauren RP, Birchler T, Adamski J, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet* 2002;360:465–6.
- Klaassen EM, Thönissen BE, van Eys G, et al. A systematic review of CD14 and toll-like receptors in relation to asthma in Caucasian children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:10.
- Minelli C, Wei I, Sagoo G, et al. Interactive effects of antioxidant genes and air pollution on respiratory function and airway disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2011;173:603–20.

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



Join our online communities:

@ThoraxBMJ /Thorax.BMJ



Learn more today
thorax.bmj.com

Bronquiectasias e risco de doença cardiovascular: estudo baseado na população

Vidya Navaratnam,^{1,2,3} Elizabeth R C Millett,² John R Hurst,⁴ Sara L Thomas,² Liam Smeeth,² Richard B Hubbard,¹ Jeremy Brown,⁴ Jennifer K Quint^{2,5} C Svanes,¹¹ S C Dharmage¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208188>).

¹Division of Epidemiology and Public Health, University of Nottingham, Nottingham, UK

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

³Department of Respiratory Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

⁴Centre for Inflammation and Tissue Repair, University College London, London, UK

⁵Department of Respiratory Epidemiology, Occupational Medicine and Public Health, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK

Correspondência para

Dr Vidya Navaratnam, Nottingham Respiratory Research Unit, Clinical Sciences Building, Nottingham City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK; vidya.navaratnam@nottingham.ac.uk

Recebido a 13 de dezembro de 2015

Revisto a 31 de maio de 2016

Aceite a 21 de junho de 2016

Publicado primeiro online a 29 de agosto de 2016

RESUMO

Contexto Dispomos de dados limitados sobre a carga de comorbilidades cardiovasculares em pessoas com bronquiectasias. O nosso estudo transversal estima a carga de diagnósticos prévios de doença cardíaca coronária (DCC) e AVC em pessoas com bronquiectasias comparativamente com a população em geral. O estudo da coorte histórica investiga se os indivíduos com bronquiectasias estão expostos a um risco acrescido de acontecimentos incidentais de DCC e AVC.

Métodos Utilizámos os processos eletrónicos dos cuidados primários da *Clinical Practice Research Datalink*. O estudo transversal utilizou regressão logística para quantificar a associação entre as bronquiectasias e os diagnósticos registados de DCC e AVC. Recorreu-se à regressão de Cox para investigar se as pessoas com bronquiectasias manifestavam mais incidentes de DCC e AVC comparativamente com a população em geral, ajustando para idade, sexo, hábitos tabágicos e outros fatores de risco de doença cardiovascular.

Resultados Foram registados diagnósticos prévios de DCC (OR 1,33, IC 95% 1,25 a 1,41) e AVC (OR 1,92, IC 95% 1,85 a 2,01) mais em pessoas com do que sem bronquiectasias, após o ajuste quanto a idade, sexo, tabagismo e fatores de risco de doença cardiovascular. A taxa de primeiro AVC ou DCC foi também superior em pessoas com bronquiectasias (HR para DCC 1,44 [IC 95% 1,27 a 1,63] e HR para AVC 1,71 [IC 95% 1,54 a 1,90]).

Conclusão O risco de DCC e AVC é superior em pessoas com bronquiectasias comparativamente com a população em geral. É necessária uma maior consciencialização destas comorbilidades cardiovasculares, no sentido de se proporcionar uma abordagem mais integrada nos cuidados prestados a estes doentes.

INTRODUÇÃO

Bronquiectasias é uma doença pulmonar crónica que se caracteriza por episódios repetidos de infeção e inflamação crónica.¹ As melhores estimativas atuais sugerem que são diagnosticados anualmente 20 000 novos casos, mais de 300 000 pessoas no Reino Unido apresentam atualmente um diagnóstico de bronquiectasias² e pouco menos de 1000 pessoas morrem todos os anos devido a esta doença.³

Demonstrou-se que os indivíduos com outras doenças respiratórias crónicas estão expostos a um risco acrescido de doença cardiovascular.⁴⁻⁶ Embora seja possível extrapolar estes dados de modo a incluírem pessoas com bronquiectasias, dado que partilham fatores comuns de risco de doença cardiovascular, como hipóxia e inflamação sistémica, são limitados os dados de que dispomos sobre

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As pessoas com bronquiectasias apresentam mais comorbilidades cardiovasculares comparativamente com a população geral ou estão expostas a um risco acrescido de acontecimento cardiovasculares incidentais?

Que conclusão foi alcançada?

► As pessoas com bronquiectasias estão expostas a um risco acrescido de doença cardiovascular, o que não parece poder ser atribuído a tabagismo, outros fatores de risco cardiovascular estabelecidos ou comorbilidades associadas à etiologia das bronquiectasias, o que sugere que as bronquiectasias poderão ser um fator de risco independente de doença cardiovascular.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o maior estudo baseado na população que quantifica a associação entre bronquiectasias e doença cardiovascular, algo que deve ser destacado junto dos médicos, a fim de proporcionarem uma abordagem holística ao tratamento destes doentes e itinerários nos serviços de saúde que possam ser integrados de modo a incluir a gestão destas comorbilidades.

em que medida existem comorbilidades cardiovasculares nas bronquiectasias. Alguns estudos sugeriram uma elevada prevalência de doença cardiovascular⁷ e de disfunção cardíaca⁸ em pessoas com bronquiectasias e, mais recentemente, um estudo de caso-controlo demonstrou que as pessoas com bronquiectasias apresentavam uma maior rigidez arterial comparativamente com os controlos emparelhados.⁹

Utilizámos dados de cuidados primários no Reino Unido para quantificar a carga de comorbilidades cardiovasculares em pessoas com bronquiectasias comparativamente com a população em geral. Determinámos igualmente se os indivíduos com bronquiectasias estão expostos a um maior risco de primeiros acontecimentos cardiovasculares comparativamente com os indivíduos sem bronquiectasias.

Para citar: Navaratnam V, Millett ERC, Hurst JR, et al. Thorax 2017; 72:161–166.

MÉTODOS

Fonte dos dados

A *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) é uma base de dados anonimizada sobre cuidados primários de 625 consultórios de clínica geral em todo o Reino Unido¹⁰ (<http://www.cprd.com>). As informações são registadas no âmbito dos cuidados de rotina, com base nas consultas presenciais e após as comunicações derivadas dos cuidados secundários. Os dados utilizados na investigação têm de passar numa série de verificações de qualidade e foram considerados pela CPRD como estando «de acordo com a norma» para utilização em investigação.

Havia sido obtida a aprovação da Comissão Consultiva Científica, a qual supervisiona a investigação que envolve dados da CPRD (ref. protocolo: 13_03R; disponível mediante pedido) e da Comissão de Ética da *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (ref. LSHTM MSc ethics: 012-137).

População do estudo

A população do nosso estudo era composta por todos os indivíduos com mais de 18 anos de idade, vivos e que tivessem contribuído para a CPRD em qualquer altura entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2011, com pelo menos 1 ano de registos «de acordo com a norma» antes da admissão no estudo.

Recorreu-se a listas de códigos READ pré-especificadas e previamente publicadas, desenvolvidas por um epidemiologista clínico, que é também pneumologista consultor, para identificar pessoas com bronquiectasias.² Definia-se que um indivíduo tinha bronquiectasias se tivesse mais de 18 anos de idade, diagnóstico registado antes da nossa data de referência (data selecionada aleatoriamente, 25 de abril de 2006) e sem diagnóstico de fibrose quística (FQ). Extraímos igualmente informação sobre fatores demográficos, doenças comórbidas associadas à etiologia das bronquiectasias e fatores de risco cardiovascular (hipertensão, *diabetes mellitus*, hiperlipidemia, hábitos tabágicos, antecedentes familiares de doença cardiovascular). O estado de tabagismo foi definido utilizando informações registadas mais próximo da data de referência. Os indivíduos sem dados de hábitos tabágicos foram agrupados num estrato de ausência de informações sobre tabagismo. Cada fator de risco cardiovascular foi classificado como estando presente se o primeiro registo da doença tivesse sido anterior à data de referência. As comorbilidades associadas à etiologia das bronquiectasias eram consideradas como estando presentes se o primeiro registo da doença comórbida tivesse sido anterior à data de referência ou durante o período do estudo.

Definição de evoluções clínicas

Fez-se uma pesquisa nos processos clínicos em busca de diagnósticos de doença cardíaca coronária (DCC) e/ou AVC. Foi previamente estabelecida a validade dos diagnósticos registados.¹¹⁻¹³ A DCC constituiu uma evolução composta de, pelo menos, um diagnóstico de angina (incluindo angina instável), enfarte do miocárdio (EM) ou enxerto de *bypass* da artéria coronária (EBAC). A nossa definição incluía AVC isquémico ou hemorrágico, ataque isquémico transitório e hemorragia subaracnoide.

Estratégia de análise

Realizámos um estudo transversal para determinar se havia mais diagnósticos de DCC e AVC em pessoas com bronquiectasias, seguido de um estudo de coorte para investigar se os indivíduos com bronquiectasias estavam expostos a um risco acrescido de acontecimentos incidentais de DCC e AVC. Utilizámos a mesma data de referência, 25 de abril de 2006.

Análise transversal

Os *endpoints* primários eram os diagnósticos existentes de DCC e AVC antes da data de referência.

Análise transversal

Utilizou-se regressão logística para estimar a associação entre as bronquiectasias e DCC e AVC como *endpoints* separados, ajustando para idade, sexo e hábitos tabágicos como confundidores *a priori*. Repetimos as análises, ajustando igualmente para fatores de risco cardiovascular, a fim de explorar em que medida estes poderiam potencialmente explicar a associação entre bronquiectasias e doença cardiovascular. Aplicaram-se termos de interação multiplicativos para investigar a modificação da medida de efeito por idade ou sexo. O termo de interação era conservado no modelo se proporcionasse um melhor ajuste para os dados, utilizando testes de razão de verosimilhança. Estas análises foram repetidas para cada uma das evoluções de DCC individuais separadamente.

Análise da coorte histórica

Nas análises, os primeiros diagnósticos de DCC e AVC após a data de referência foram considerados acontecimentos incidentais. Excluímos os indivíduos com registo prévio de DCC ou AVC antes da data de referência, uma vez que o risco de um segundo acontecimento será provavelmente diferente do primeiro. Foi atribuída a todos os indivíduos uma data de início (que era a data de referência: 25 de abril de 2006) e uma data final, que era a data mais precoce de evolução clínica, data de morte, data de transferência para outro consultório ou 31 de dezembro de 2011. Calcularam-se taxas brutas de DCC e AVC e utilizou-se a regressão de Cox para determinar se as pessoas com bronquiectasias apresentavam uma taxa superior de primeiros diagnósticos de DCC ou acontecimentos de AVC do que aquelas sem bronquiectasias. Utilizou-se uma abordagem similar para avaliar a confusão e a modificação da medida de efeito, utilizando valores de início do estudo para os fatores de risco cardiovascular registados antes da data de referência. Recorreu-se a métodos de Nelson-Aalen para calcular a incidência acumulada de DCC e AVC. A presunção de riscos proporcionais foi confirmada mediante métodos gráficos.

Análises de sensibilidade

Realizámos análises de sensibilidade para explorar o impacto de comorbilidades associadas à etiologia das bronquiectasias e o efeito da ausência de dados de tabagismo sobre a associação entre bronquiectasias e evoluções clínicas. As análises foram repetidas, excluindo os indivíduos com comorbilidades associadas à etiologia das bronquiectasias (ver apêndice suplementar online 1). Uma vez que as nossas análises principais incluíam indivíduos sem informação registada sobre os hábitos tabágicos, num estrato de informação em falta, as análises de sensibilidade sobre tabagismo foram repetidas depois de restringirmos o nosso conjunto de dados a (1) apenas indivíduos que fumam atualmente, (2) apenas indivíduos que nunca fumaram e (3) excluindo qualquer pessoa com informação sobre tabagismo em falta. Por fim, dado que os acontecimentos de DCC e AVC são fatais e, possivelmente, riscos concorrentes, repetimos as principais análises da coorte histórica com um ajuste para riscos concorrentes.

Recorreu-se a testes de razão de verosimilhança para testar todas as hipóteses. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o Stata (V.12; Texas, EUA).

Cálculo da potência

A prevalência de DCC e AVC na população geral do Reino Unido é de cerca de 3,2% e 1,4%, respetivamente. Com 10 942 pessoas com bronquiectasias e 3,8 milhões de pessoas sem bronquiectasias, este estudo apresentava uma potência superior a 90% para detetar uma OR de $\geq 1,5$. Para a análise da sobrevivência, ocorrem cerca de 103 000 EM e 152 000 AVC por ano no Reino Unido. Uma vez que a CPRD abrange aproximadamente 8% da população do Reino Unido, será expectável que a CPRD

Quadro 1 Características, no início do estudo, das pessoas com e sem bronquiectasias

Característica	N.º de pessoas sem bronquiectasias (%) (n=3 884 770)	N.º de pessoas com bronquiectasias (%) (n=10 942)
Sexo		
Masculino	1910218 (49,2)	4339 (39,7)
Feminino	1974552 (50,8)	6603 (60,4)
Categoria etária (anos)		
19-45	1777981 (45,8)	925 (8,5)
45-54	675485 (17,4)	1143 (10,5)
55-64	613095 (15,8)	2651 (24,2)
65-74	415096 (10,7)	3140 (28,7)
≥75	403113 (10,3)	3083 (28,2)
Condição do fumador		
Nunca fumou	1640051 (42,2)	4119 (37,6)
Ex-fumador	649519 (16,7)	3151 (28,8)
Fuma atualmente	1397503 (36,0)	3672 (33,6)
Dados em falta	197697 (5,1)	0
Hipertensão	691520 (17,8)	3771 (34,5)
Hiperlipidemia	250749 (6,5)	12,96 (11,8)
Diabetes	185964 (4,8)	951 (8,7)
Antecedentes familiares de doença cardiovascular	787871 (20,3)	2981 (27,2)

registre 6180 EM e 9120 AVC. Seria necessário um total de 66 acontecimentos de DCC ou AVC para detetar uma HR de $\geq 1,5$, com uma potência de 80% e um nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

População do estudo

A nossa população de estudo incluiu um total de 3 895 710 adultos vivos e a contribuir para a CPRD no dia 25 de abril de 2006. Havia ligeiramente mais mulheres (50,8%) e a mediana de idades na data de referência era de 47 anos (IQR: 34-62). Um total de 10 942 pessoas (0,3%) tinha registo de bronquiectasias antes da data de referência; a maioria era do sexo feminino (60,4%) e a mediana de idades aquando do diagnóstico era de 56,5 anos (IQR 41,5-67,6). Cerca de 33,6% dos indivíduos com bronquiectasias fumavam atualmente (ver Quadro 1). Cerca de 63% das pessoas com bronquiectasias tinham uma ou mais comorbilidades associadas à etiologia da doença (ver apêndice suplementar *online* 1). A prevalência de fatores de risco de DCC ou AVC foi superior em pessoas com bronquiectasia (ver Quadro 1).

Estudo transversal

No total, 2417 indivíduos com bronquiectasias apresentavam um diagnóstico de DCC ou AVC; 12,9% dos indivíduos tinha antecedentes de DCC e 9,2% tinham antecedentes de AVC antes da data de referência (ver Quadro 2). O tempo mediano decorrido entre o registo do acontecimento de DCC e a data de referência foi de 8,3 e 7,7 anos em pessoas com e sem bronquiectasias, ao passo que o tempo mediano entre o registo de AVC e a data de referência foi de 4,1 anos em indivíduos com bronquiectasias e 5,3 anos em indivíduos sem bronquiectasias. Após o ajuste para idade,

sexo, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia, *diabetes mellitus* e antecedentes familiares de doença cardiovascular, a probabilidade de DCC foi 33% superior em pessoas com bronquiectasias comparativamente com aquelas sem bronquiectasias (OR 1,33, IC 95% 1,25 a 1,41; $p<0,001$). O diagnóstico registado de DCC em indivíduos com bronquiectasias variava com a idade ($p<0,001$) e alcançou o valor mais elevado nas pessoas com ≤ 45 anos de idade (ver Quadro 2). Não encontramos evidências de modificação da medida de efeito por sexo ($p=0,342$).

Observámos quase o dobro de registos de diagnóstico de AVC em pessoas com bronquiectasias após o ajuste para os confundidores *a priori* e para os fatores de risco cardiovascular (OR 1,93, IC 95% 1,85 a 2,01; $p=0,007$) (ver Quadro 2). Não se observaram evidências de interação estatística por idade ($p=0,171$) ou sexo ($p=0,696$). Todas as evoluções clínicas de DCC foram também mais frequentes em pessoas com bronquiectasias comparativamente com a população em geral (ver Quadro 3).

Estudo da coorte histórica

Depois de excluir indivíduos com registo prévio de DCC ou AVC anterior à data de referência, a nossa coorte era composta por 8622 indivíduos com bronquiectasias e 3 637 924 indivíduos sem bronquiectasias. A coorte histórica foi seguida durante um período mediano de 5,6 anos (IQR: 5,1-5,8), ao longo do qual ocorreram 40 110 acontecimentos de DCC. As taxas brutas de primeiro acontecimento de DCC em pessoas com e sem bronquiectasias eram de 6,6 por 1000 anos-pessoa (IC 95% 5,9 a 7,5) e 2,2 por 1000 anos-pessoa (IC 95% 2,1 a 2,3), respetivamente (ver Figura 1). A taxa de primeiro acontecimento de DCC era 42% superior em pessoas com bronquiectasias face às pessoas sem bronquiectasias, depois de se controlar os efeitos de idade, sexo e hábitos tabágicos (HR 1,42, IC 95% 1,25 a 1,60; $p<0,001$). O ajuste para diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e antecedentes familiares de doença cardiovascular, a par dos confundidores *a priori*, teve um impacto mínimo na taxa de DCC (HR 1,44, IC 95% 1,27 a 1,63). Registou-se uma evidência mínima de modificação da medida de efeito por idade ($p=0,181$) ou sexo ($p=0,233$).

Ocorreu um total de 41 713 AVC durante o seguimento, o que resultou numa taxa de primeiros AVC de 9,4 por 1000 anos-pessoa (IC 95% 8,5 a 10,4) e 2,4 por 1000 anos-pessoa (IC 95% 2,2 a 2,4) em pessoas com e sem bronquiectasias, respetivamente (ver Figura 2). Após o ajuste para idade, sexo e hábitos tabágicos, a taxa de primeiros AVC foi 69% superior nas pessoas com bronquiectasias face às pessoas sem bronquiectasias (HR 1,69, IC 95% 1,52 a 1,87; $p<0,001$). Um ajuste adicional com fatores de risco cardiovascular produziu um reduzido efeito na taxa de AVC (HR 1,71, IC 95% 1,54 a 1,90; $p<0,001$). Observaram-se evidências limitadas de que o efeito da bronquiectasias sobre o AVC variava com a idade ($p=0,217$) ou o sexo ($p=0,105$). Os dados foram consistentes com o pressuposto de riscos proporcionais.

Análise de sensibilidade

As análises de sensibilidade apresentaram uma variação marginal nas OR e nas HR para DCC e AVC (ver Quadro 4).

Quadro 2 OR ajustadas para a associação entre doença cardíaca coronária ou AVC e bronquiectasias

Evolução clínica	N.º de pessoas sem bronquiectasias (%) (n=3 884 768)	N.º de pessoas com bronquiectasias (%) (n=10 942)	OR ajustada (IC 95%)*	OR ajustada (IC 95%)*†	OR ajustada específica do estrato (IC 95%)				
					Categoria etária (anos)†				
					≤45	46-54	55-64	65-74	≥75
Doença cardíaca coronária	178944 (4,6)	1409 (12,9)	1,24 (1,16 a 1,31)	1,33 (1,25 a 1,41)	4,43 (2,20 a 8,93)	1,99 (1,44 a 2,76)	1,70 (1,47 a 1,96)	1,35 (1,21 a 1,50)	1,15 (1,05 a 1,26)
AVC	139543 (3,6)	1008 (9,2)	1,88 (1,80 a 1,96)	1,92 (1,85 a 2,01)					

*Ajustado para idade, sexo e tabagismo.

†Ajustado para idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e antecedentes familiares de doença cardiovascular.

Quadro 3 OR ajustadas para a associação entre bronquiectasias e evoluções clínicas individuais de doença cardíaca coronária

Evolução clínica	N.º de pessoas sem bronquiectasias (%) (n=3 884 768)	N.º de pessoas com bronquiectasias (%) (n=10 942)	OR ajustada (IC 95%)*	OR ajustada (IC 95%)†	Valor de p‡
Angina	116697 (3,0)	936 (8,6)	1,25 (1,16 a 1,34)	1,33 (1,24 a 1,43)	<0,001
Enxerto de <i>bypass</i> da artéria coronária	8657 (0,2)	45 (0,4)	1,84 (1,63 a 2,13)	1,87 (1,65 a 2,17)	<0,001
Enfarte do miocárdio	78411 (2,0)	518 (4,7)	1,08 (0,98 a 1,18)	1,11 (1,01 a 1,22)	0,012

*Ajustado para idade, sexo e tabagismo.

†Ajustado para idade, sexo, tabagismo, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e antecedentes familiares de doença cardiovascular.

‡Valor de p do teste de razão de verossimilhança.

DISCUSSÃO

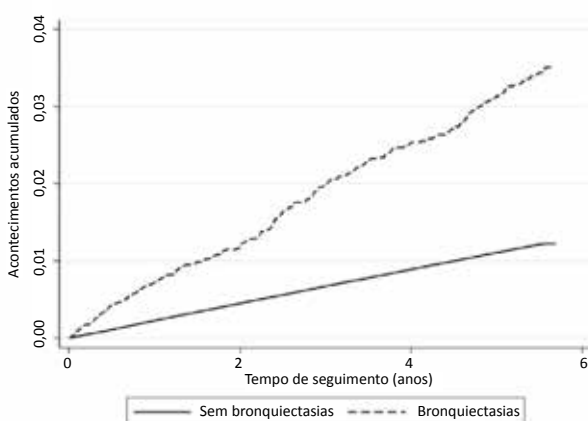
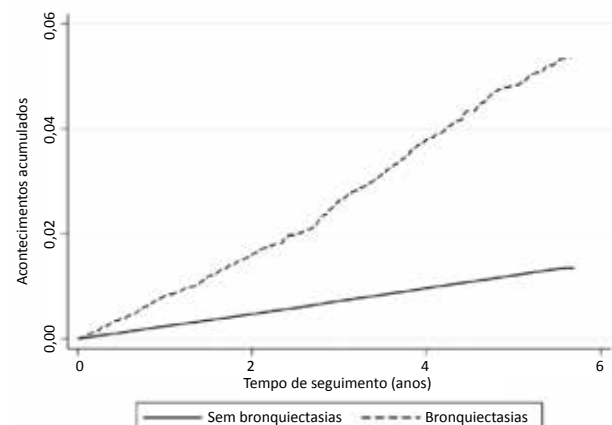
Este estudo baseado na população, com quase 4 milhões de pessoas, alcançou três conclusões principais. Em primeiro lugar, concluímos que os indivíduos com bronquiectasias tinham mais comorbidades prévias de DCC e AVC do que a população geral. Em segundo lugar, verificou-se um maior número de diagnósticos de EM e EBAC, o que sugere que as pessoas com EBAC têm também probabilidade de sofrer de doença mais grave que exija intervenção. Em terceiro lugar, o nosso estudo de coorte histórica determinou que as pessoas com bronquiectasias tinham uma taxa superior de primeiros acontecimentos de DCC e AVC comparativamente com as pessoas sem bronquiectasias. As nossas estimativas sugerem que um em cada cinco indivíduos com bronquiectasias terá um diagnóstico atual de DCC ou AVC e que cerca de 2500 doentes com bronquiectasias sofrerá um primeiro acontecimento cardiovascular todos os anos. Estes indivíduos estão expostos a um risco muito superior de acontecimentos vasculares futuros e mortalidade prematura. Em termos absolutos, os nossos achados sugerem que, se uma coorte de 100 pessoas com bronquiectasias fosse seguida durante 5 anos, estas sofreriam três acontecimentos de DCC e cinco AVC, ao passo que 100 pessoas sem bronquiectasias teriam um acontecimento de DCC e um AVC.

São escassos os dados disponíveis sobre a prevalência de doença cardiovascular ou os fatores de risco entre as pessoas com bronquiectasias. Um estudo de 98 doentes com bronquiectasias sugeriu que os doentes com bronquiectasias apresentam uma prevalência elevada de doenças associadas ao sistema cardiovascular: 19,4% tinham comorbidades cardiovasculares, 21,1% tinham hipertensão e 5,1% tinham diabetes.⁷ Um estudo de caso-controlo mais recente de 20 casos de bronquiectasias e 20 controlos emparelhados por idade, sexo e estado de tabagismo determinou que os casos com bronquiectasias apresentavam uma velocidade de onda de pulso aórtica superior, um preditor independente de risco cardiovascular, comparativamente com os controlos.⁹

Mostrámos anteriormente que as taxas de mortalidade por qualquer causa e específicas da idade eram superiores em pessoas com bronquiectasias comparativamente com a população geral, incluindo os indivíduos com menos de 50 anos de idade.¹⁴ Embora permaneça por esclarecer o motivo que subjaz à maior mortalidade nos indivíduos com bronquiectasias, os achados deste estudo levantam a possibilidade de poder ser causada, em parte, por um maior nível de doença cardiovascular.

Uma grande proporção de indivíduos com bronquiectasias do nosso conjunto de dados apresentava comorbidades associadas à etiologia da bronquiectasias, algumas das quais foram associadas a um risco acrescido de doença cardiovascular. As nossas análises de sensibilidade que incluíram apenas com pessoas com bronquiectasias idiopática ou pós-infecciosa sugerem que o risco acrescido de DCC e AVC não é alimentado por estas comorbidades. Não estamos em condições de distinguir as pessoas com bronquiectasias idiopática e pós-infecciosa, uma vez que apenas uma pequena proporção da nossa coorte de bronquiectasias tinha códigos READ específicos da bronquiectasias pós-infecciosa. Embora seja possível que alguns dos nossos achados de risco acrescido de DCC possam dever-se a enviesamento na determinação, o nosso estudo demonstrou igualmente uma maior incidência e prevalência de AVC, diagnosticado após sintomas agudos e confirmado por TC, o que sugere que não será provável que os nossos achados se devam unicamente a enviesamento na determinação.

A associação entre DCC/AVC e bronquiectasias poderá dever-se a uma série de razões; poderá dever-se ao facto de as doenças partilharem fatores de risco semelhantes. Estudos sugeriram que os indivíduos com bronquiectasias apresentam um aumento da inflamação sistémica,¹⁵⁻¹⁷ que constitui um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose.¹⁸ As infeções agudas que ocorrem mais frequentemente em pessoas com bronquiectasias poderão conduzir igualmente a um aumento transitório do risco de acontecimentos vas-

**Figura 1** Evidências acumuladas segundo Nelson-Aalen de doença cardíaca coronária em pessoas com e sem bronquiectasias.**Figura 2** Evidências acumuladas segundo Nelson-Aalen de AVC em pessoas com e sem bronquiectasias.

Quadro 4 OR e HR ajustadas para a associação entre bronquiectasias e doença cardíaca coronária (DCC) ou AVC com base em análises de sensibilidade

Análise de sensibilidade realizada	OR para DCC (IC 95%)	OR para AVC (IC 95%)	HR para DCC (IC 95%)	HR para AVC (IC 95%)
Exceto indivíduos com diagnóstico coexistente de DPOC (n=7099)*	1,19 (1,09 a 1,29)	1,91 (1,81 a 2,02)	1,36 (1,15 a 1,60)	1,77 (1,55 a 2,02)
Apenas indivíduos sem comorbilidades associadas à etiologia da bronquiectasias (n=4027)*	1,21 (1,08 a 1,34)	1,93 (1,80 a 2,07)	1,28 (1,08 a 1,48)	1,84 (1,55 a 2,17)
Inclui apenas pessoas que fumam atualmente (n=1 401 175)*	1,29 (1,13 a 1,47)	1,79 (1,66 a 1,95)	1,41 (1,10 a 1,79)	1,65 (1,37 a 1,99)
Inclui apenas pessoas que nunca fumaram (n=1 644 170)*	1,36 (1,23 a 1,50)	1,98 (1,85 a 2,13)	1,47 (1,19 a 1,80)	1,80 (1,51 a 2,14)
Exceto indivíduos com falta de informação sobre tabagismo (n=3 698 015)*	1,35 (1,27 a 1,44)	1,91 (1,84 a 2,00)	1,44 (1,27 a 1,63)	1,71 (1,54 a 1,90)
Ajuste para riscos concorrentes	n/a	n/a	1,39 (1,22 a 1,59)	1,76 (1,54 a 2,01)

*Ajustado para idade, sexo, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão, hiperlipidemia e antecedentes familiares de doença cardiovascular.

culares.¹⁹ Embora seja possível que um risco acrescido de DCC e AVC observado no nosso estudo se deva a tabagismo ou a comorbilidades associadas a bronquiectasias, as nossas análises de sensibilidade, que (1) excluíram os indivíduos com doenças comórbidas associadas a bronquiectasias e (2) se restringiram apenas a pessoas que nunca fumaram, revelaram uma variação marginal face aos nossos resultados. Apesar de ser possivelmente estarmos na presença de uma causalidade inversa, o nosso estudo de coorte incluiu apenas pessoas sem acontecimentos cardiovasculares prévios. Existem algumas evidências de que os distúrbios inflamatórios multissistêmicos crônicos estão associados a um risco acrescido de doença cardiovascular.²⁰ Os nossos achados de risco acrescido de DCC e AVC em pessoas com causalidade inversa levantam a possibilidade de a própria inflamação sistêmica constituir um fator de risco direto de doença vascular.

Um dos pontos fortes do nosso estudo é a grande dimensão da população de estudo, que nos permitiu quantificar a carga de comorbilidades cardiovasculares, bem como acontecimentos de DCC individuais (ex. angina, EM), explorar a confusão ou a potencial mediação por fatores de risco cardiovascular e investigar a modificação da medida de efeito por idade e sexo. A prevalência da DCC e do AVC na nossa população geral é similar à dos dados nacionais,²¹ tranquilizando-nos quanto à validade destes diagnósticos na nossa população de estudo, apesar da possibilidade de incorreção na classificação. Adicionalmente, os estudos demonstraram igualmente a validade dos diagnósticos médicos^{22 23} e dos registos de prescrição na CPRD.²⁴ Uma outra mais-valia é a utilização de dados recolhidos prospetivamente com base em processos clínicos eletrónicos, o que minimiza a possibilidade de classificação incorreta devido a enviesamento de memória ou do observador. Embora os consultórios de clínica geral estejam a fazer uma autosseleção no que diz respeito aos contributos para a CPRD, a população de doentes contida na CPRD representa amplamente a população do Reino Unido.¹⁰

Uma potencial limitação do nosso estudo é a validade do diagnóstico de bronquiectasias. Utilizámos um número reduzido de códigos READ específicos e previamente publicados para identificar pessoas com bronquiectasias,² incluímos apenas os indivíduos com mais de 18 anos de idade aquando do diagnóstico e excluímos aqueles com um diagnóstico de FQ, a fim de melhorar a sensibilidade e a especificidade da nossa coorte de bronquiectasias. Não nos foi possível validar o diagnóstico de bronquiectasias no nosso conjunto de dados, uma vez que não tínhamos acesso a informação radiológica. Não podemos assim confirmar que os diagnósticos de bronquiectasias nestes dados foram estabelecidos segundo as *guidelines* atuais. Contudo, as bronquiectasias são normalmente diagnosticadas no âmbito dos cuidados secundários, após a investigação por TC^{25 26}; parece assim pouco provável o registo de um diagnóstico de bronquiectasias nos cuidados primários sem que este seja confirmado nos cuidados

secundários. A prevalência da bronquiectasias na população do nosso estudo é equiparável à de outros estudos e as características demográficas são consistentes com a população dos doentes com bronquiectasias no Reino Unido,^{26 27} prestando-nos uma garantia adicional de que o diagnóstico de bronquiectasias no nosso conjunto de dados é válido. Há ainda que reconhecer que a nossa coorte de bronquiectasias representará provavelmente um grupo heterogêneo de doentes com diagnóstico de bronquiectasias nos respetivos processos clínicos. Não dispúnhamos de informação sobre gravidade da doença nem sobre o número de hospitalizações devido a exacerbações e é possível que o risco de doença cardiovascular varie com a gravidade da doença. Outra potencial limitação é a ausência de dados de tabagismo em pessoas sem bronquiectasias. No entanto, as nossas análises de sensibilidade sugerem que o impacto da ausência de informação de tabagismo sobre a associação entre bronquiectasia e evoluções clínicas é marginal. Presumimos que estavam presentes fatores de risco de DCC e AVC se estivessem codificados e que não estavam presentes se não tivessem codificação. É contudo possível que a falta de dados de fatores de risco tenha sido incorretamente classificada como sendo dados inexistentes. Embora tal possa dar origem a alguma confusão residual, não explica integralmente a associação entre a bronquiectasias e a doença cardiovascular. Uma outra possível limitação é que a maioria dos acontecimentos de DCC e AVC serão provavelmente diagnosticados nos cuidados secundários e poderá ocorrer um atraso no registo destes acontecimentos nos cuidados primários, em especial no final do nosso período de estudo. Pode gerar-se assim uma subestimativa da associação entre bronquiectasias e doença cardiovascular.

O nosso estudo sugere que as pessoas com bronquiectasias apresentam mais comorbilidades cardiovasculares existentes e um risco acentuadamente superior de DCC e AVC. Recomenda-se investigação adicional para melhor compreender o mecanismo biológico que subjaz a esta associação. Com a crescente especialização dos serviços de cuidados secundários, há que gerar uma consciência clínica do grau de existência de comorbilidades cardiovasculares em pessoas com bronquiectasias, de modo a podermos assumir uma abordagem holística na gestão dos doentes e integrá-la nos modelos de serviços de saúde, a fim de melhorar os cuidados prestados aos doentes.

Agradecimentos VN e JKQ conceberam e desenharam o estudo e estiveram envolvidos na análise dos dados. VN, ERCM e JKQ estiveram envolvidas na aquisição dos dados. VN, ERCM, JRH, SLT, LS, RBH, JB e JKQ estiveram envolvidos na interpretação dos dados por escrito e na revisão do manuscrito antes da submissão. VN assumiu a responsabilidade pela integridade do trabalho neste manuscrito e é o garante do manuscrito.

Financiamento VN é financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR) Academic Clinical Lecturership. O SLT foi financiado por uma Bolsa de Desenvolvimento de Carreira NIHR [CDF 2010-03-32]. University College London Hospitals/University College London, recebeu uma proporção de financiamento do Departamento de Saúde do NIHR Biomedical.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética Estudo multinacional com vários órgãos de aprovação.

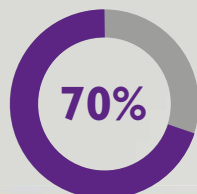
Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

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

1. Ip M, Shum D, Lauder I, et al. Effect of antibiotics on sputum inflammatory contents in acute exacerbations of bronchiectasis. *Respir Med* 1993;87:449–54.
2. 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.
3. Roberts HJ, Hubbard R. Trends in bronchiectasis mortality in England and Wales. *Respir Med* 2010;104:981–5.
4. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956–62.
5. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, et al. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2015;147:150–6.
6. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol* 2012;176:1014–24.
7. Onen ZP, Gulbay BE, Sen E, et al. Analysis of the factors related to mortality in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 2007;101:1390–7.
8. Alzeer AH, Al-Mobeirek AF, Al-Otaif HA, et al. Right and left ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with bronchiectasis. *Chest* 2008;133:468–73.
9. Gale NS, Bolton CE, Duckers JM, et al. Systemic comorbidities in bronchiectasis. *Chron Respir Dis* 2012;9:231–8.
10. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827–36.
11. Zhou EH GK, Graham DJ, Ding Y, et al. Validation of stroke in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2013;22:234.
12. Gaist D, Wallander M, Gonzalez-Perez A, et al. Incidence of haemorrhagic stroke in the general population: validation of data from The Health Improvement Network. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2013;22:176–82.
13. Bhattarai N, Charlton J, Rudisill C, et al. Coding, recording and incidence of different forms of coronary heart disease in primary care. *PLoS ONE* 2012;7: e29776.
14. Quint JK, Millett ER, Joshi M, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004–2013: a population based cohort study. *Eur Respir J* 2016;47:186–93.
15. Ip M, Lam WK, Chan JC, et al. Systemic effects of inflammation in bronchiectasis. *Respir Med* 1991;85:521–5.
16. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, et al. [The association between bronchiectasis, systemic inflammation, and tumor necrosis factor alpha]. *Arch Bronconeumol* 2008;44:8–14.
17. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. *Eur Respir J* 1998;12:820–4.
18. Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988;58:249–61.
19. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611–18.
20. Dregan A, Charlton J, Chowienicz P, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:837–44.
21. Unit TICJHS. Health Survey for England (2006). Leeds: The Information Centre, 2008.
22. Hansell A, Hollowell J, Nichols T, et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999;54:413–19.
23. Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, et al. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:4–14.
24. Hollowell J. The general practice research database: quality of morbidity data. *Popul Trends* 1997;36–40.
25. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65:577.
26. Hill AT, Routh C, Welham S. National BTS bronchiectasis audit 2012: is the quality standard being adhered to in adult secondary care? *Thorax* 2014;69:292–4.
27. Hill AT, Welham S, Reid K, et al. British Thoracic Society national bronchiectasis audit 2010 and 2011. *Thorax* 2012;67:928–30.

Os doentes têm 70% probabilidade de obter melhor resposta com Sereταide do que duplicar a dose de ICS*† (p=0.002)†



*A dose máxima licenciada de FP em crianças dos 4-16 anos é 200 mcg 2x/dia.
O estudo BADGER incluiu alguns doentes acima dos 16 anos, para os quais a dose máxima licenciada é 1000 mcg 2x/dia.

†Doentes com mais de 1 exacerbação no ano anterior.

Em doentes como a Matilde, é provável uma melhor resposta com Sereταide vs. duplicar a dose de ICS**



**e vs adicionar LTRA

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

Doente fictício. Apenas para uso ilustrativo.



INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Sereταide Diskus, Sereταide Inhalador. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada inalação de Sereταide Diskus disponibiliza uma dose administrada de 47 microgramas de salmeterol (sob a forma de inalato de salmeterol) e 92, 231 ou 460 microgramas de propionato de fluticasona. Isto corresponde a um recipiente unidose de 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de inalato de salmeterol) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona. Cada dose calibrada de Sereταide Inhalador contém 25 microgramas de salmeterol (sob a forma de inalato de salmeterol) e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona. Isto é equivalente a uma dose liberada de 21 microgramas de salmeterol e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona. **FORMA FARMACÉUTICA** Sereταide Diskus: Pó para inalação, em recipiente unidose. Sereταide Inhalador: suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** **Asma:** tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β₂ de longa duração de ação e corticosteroide inalado), i.e., em doentes não controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β₂ de curta duração de ação, quando necessário, ou em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β₂ de longa duração de ação. A dosagem de Sereταide Diskus 50 microgramas/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave. **Sereταide Diskus DPOC:** tratamento sintomático de doentes com DPOC, com VE% <80% do previsto normal (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas, que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Via inalatória. Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Sereταide tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos. Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista β₂ de longa duração de ação, a dose de Sereταide pode ser titulada para uma administração diária. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia, esta deve ser de manhã ou de noite conforme o doente apresentar respetivamente uma história de sintomas logo de manhã ou de noite. Os doentes deverão receber a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. **Adultos e adolescentes (>12 anos):** Sereταide Diskus: uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. **Sereταide Inhalador:** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Poderá considerar-se utilizar Sereταide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente, para os quais um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada de Sereταide Diskus é de uma inalação de 50 microgramas de

salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia e de Sereταide Inhalador é de duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser revisto e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para monoterapia com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Na ausência de um ou dos dois critérios de gravidade da doença não foi demonstrado benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteroídeos inalados, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Sereταide não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de Sereταide Diskus 50 microgramas/100 microgramas e Sereταide Inhalador 25 microgramas/50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave. **Crianças (>4 anos):** Sereταide Diskus: uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. **Sereταide Inhalador:** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. A dose mínima de propionato de fluticasona apropriada nas crianças é fornecida por Sereταide, é de 100 microgramas duas vezes/dia. Recomenda-se utilizar uma câmara expansora com Sereταide Inhalador em doentes que tenham ou sejam suscetíveis de ter dificuldade em coordenar a inalação com a inspiração. **Sereταide Diskus DPOC Adultos:** uma inalação de Sereταide Diskus 50 microgramas de salmeterol e 500 microgramas de propionato de fluticasona duas vezes por dia. **Grupos especiais de doentes** Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Sereταide em doentes com compromisso hepático. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Não deve ser utilizado no tratamento dos sintomas agudos da asma. Podem ocorrer acontecimentos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento. O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença. Em doentes com DPOC com exacerbações, é geralmente indicado o tratamento com corticosteroídeos sistémicos. O tratamento com Sereταide não deve ser interrompido bruscamente em doentes com asma devido ao risco de exacerbação. Em doentes com DPOC, a cessação da terapêutica poderá estar também associada a descompensação sintomática. Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quimioterapia e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias, em doentes com problemas cardiovasculares graves ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio. Poderá ocorrer bradicardia paradoxal. Notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β₂ e poderão ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteroídeos, particularmente se prescritos em doses elevadas por períodos prolongados. Sereταide contém até 125 miligramas de lactose, o que não causa normalmente problemas nos doentes com intolerância à lactose. O tratamento

prolongado com doses elevadas de corticosteroídeos inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal. O ritonavir (e outros inibidores potentes do CYP3A) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumoniae e bronquite) em doentes com DPOC. Doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo (<25 kg/m²) e doentes com doença muito grave (VE% <30%) apresentaram o maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. A segurança e eficácia de Sereταide Inhalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC. O uso concomitante de etoxiconazol sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.ex., prolongamento do intervalo QTc e palpitações). **População pediátrica** Crianças e adolescentes <16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente ≥ 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. Consultar RCM completo. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Muito frequentes: cefaleias, nasofaringite. Frequentes: candidíase da boca e garganta, pneumonia bronquite, hipocalcemia, irritação da garganta, rouquidão/disfonia, sinusite, corticóides, cânceres musculares, fraturas traumáticas, arritmia e náusea. Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutâneas, sintomas respiratórios (dispnéia), hiperglicemia, ansiedade, alterações do sono, tremor, cataratas, palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular e angina de peito. Raros: candidíase escálgica, angiodema (principalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (broncospasmo), reações anafiláticas incluindo choque anafilático, Síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, alterações comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora e instabilidade (predominantemente em crianças), glaucoma, arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrasístoles), bradicardia paradoxal. **Desconhecidos:** depressão, agressividade (predominantemente em crianças). **TITULAR DA AIM:** Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda, R. Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque, Miraflores 1499-013 Alge, 1495-131 Alge. **DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** março 2015. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Escala 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 - Telex: +351 21 412 95 00.

Referência: 1. Lemanske R et al. *NEJM* 2010; 362: 975-985. 2. RCM Sereταide Inhalador, GSK, Março 2015.

Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque, Miraflores 1499-013 Alge, Portugal
Telex: +351 21 412 95 00 Fax: +351 21 412 18 57 NP Cont: 500127328



Precisão da FE_{NO} no diagnóstico da asma: uma revisão sistemática

Stefan Karrasch,^{1,2,3} Klaus Linde,¹ Gerta Rücker,^{4,5} Harriet Sommer,^{4,5} Marlies Karsch-Völk¹, Jos Kleijnen,^{6,7} Rudolf A Jörres,³ Antonius Schneider¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208704>).

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

Correspondência para

Professor Antonius Schneider, Institute of General Practice, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Orleansstraße 47, München 81667, Germany; antonius.schneider@tum.de

Recebido a 29 de março de 2016
Aceite a 2 de junho de 2016
Publicado primeiro online a 7 de julho de 2016

RESUMO

Contexto A medição da FE_{NO} poderá substituir a broncoprovocação no diagnóstico da asma. Pretendemos investigar a precisão de diagnóstico da medição da FE_{NO} comparativamente com a norma de referência estabelecida.

Métodos Revisão sistemática e meta-análise sobre diagnóstico. As fontes dos dados foram a *Medline*, a *Embase* e a *Scopus* até 29 de novembro de 2015. A sensibilidade e a especificidade foram estimadas com um modelo bivariado. Estimaram-se adicionalmente curvas recetor-operador características.

Resultados Foram incluídos 26 estudos com 4518 participantes (mediana 113). O risco de enviesamento foi considerado baixo para seis em sete itens de cinco estudos e para cinco itens em sete estudos. A sensibilidade global na meta-análise foi de 0,65 (IC 95% 0,58 a 0,72), a especificidade global foi de 0,82 (0,76 a 0,86), a OR de diagnóstico foi de 9,23 (6,55 a 13,01) e a área sob a curva foi de 0,80 (0,77 a 0,85). Em análises de meta-regressão, valores de corte mais elevados foram associados a uma maior especificidade (OR 1,46 por cada aumento de 10 ppb no ponto de corte), ao passo que não se registou qualquer associação com a sensibilidade. As sensibilidades variaram significativamente entre os diferentes dispositivos de medição da FE_{NO}, ao contrário das especificidades. Nem a prevalência, a idade, a utilização de broncoprovocação em >90% dos participantes ou como teste *standard* de referência exclusivo, nem o risco de enviesamento foram significativamente associados à precisão do diagnóstico.

Conclusões A FE_{NO} parece apresentar uma precisão razoável no estabelecimento do diagnóstico de asma. A especificidade global foi superior à sensibilidade, o que indica um maior potencial de diagnóstico para considerar a hipótese de diagnóstico de asma, e menos para a excluir.

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma das doenças crônicas mais frequentes. Caracteriza-se por um processo inflamatório crônico nas vias aéreas, na maioria dos casos concomitante com uma hiper-reatividade brônquica inespecífica, bem como obstrução reversível do fluxo aéreo.¹ Na asma ligeira, em especial, a obstrução das vias aéreas não está muitas vezes presente durante a investigação por espirometria, conduzindo assim a incerteza no diagnóstico.² Uma medição em série do débito expiratório máximo instantâneo ou a broncoprovocação são recomendadas em *guidelines* internacionais para estes casos.¹ Contudo, foi já demonstrado o reduzido valor de diagnóstico da variabilidade do débito expiratório máximo.^{3,4} Por conseguinte, a broncoprovocação para determinar a hiper-reatividade brônquica permanece uma norma de referência caso os resultados espi-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► A medição da FE_{NO} é suficientemente precisa comparativamente com a norma de referência estabelecida para o diagnóstico ou a exclusão da asma brônquica?

Que conclusão foi alcançada?

► A especificidade global foi superior à sensibilidade, o que indica um maior potencial de diagnóstico para considerar a hipótese de diagnóstico de asma, e menos para a excluir; por conseguinte, a medição da FE_{NO} poderá tornar parcialmente supérflua a broncoprovocação.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta revisão sistemática e meta-análise resume os métodos, o risco de enviesamento e os achados de todos os estudos de diagnóstico atualmente disponíveis e que são relevantes para responder a esta questão.

rométricos sejam inconclusivos.^{5,6} Por outro lado, as broncoprovocações carecem de muito tempo, são dispendiosas, estão muitas vezes disponíveis apenas em laboratórios que trabalham especificamente com a função pulmonar e envolvem igualmente o risco de broncospasmo acentuado.⁵

Comparativamente com esta última, a medição da concentração de FE_{NO} no ar expirado é um método não invasivo utilizado para estimar os processos inflamatórios no pulmão. Os doentes com asma, mesmo em estádios mais ligeiros da doença, demonstraram uma expiração FE_{NO} em concentrações mais elevadas, em correlação com níveis elevados de expressão da sintase do óxido nítrico induzível no epitélio das vias aéreas.⁷ A principal base fisiopatológica consiste no conceito de o NO modular a hiper-reatividade das vias aéreas⁸ e está associada a inflamação eosinofílica.⁹ Deste modo, a concentração de FE_{NO} é considerada um marcador indireto da extensão da inflamação das vias aéreas.

De modo correspondente, a medição da FE_{NO} é debatida como procedimento alternativo no diagnóstico ou exclusão da asma brônquica. Este facilitaria o diagnóstico da asma sem recorrer à broncoprovocação e, consequentemente, a medição da FE_{NO} teria uma aplicação adequada em par-

Para citar: Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al Thorax 2016;72:109-116

ricular nos cuidados primários. Uma avaliação de tecnologias da saúde (ATS) determinou que a inclusão da medição da FE_{NO} no percurso de diagnóstico poderá aumentar a relação custo/eficácia do diagnóstico.¹⁰ Contudo, a precisão de diagnóstico global da FE_{NO} na asma permanece por esclarecer. A finalidade da nossa revisão sistemática e meta-análise foi a de estimar a precisão de diagnóstico da medição da FE_{NO} em doentes que se suspeita sofrerem desta doença.

MÉTODOS

A revisão foi inscrita no registo prospetivo internacional de revisões sistemáticas PROSPERO (CRD42014010810; protocolo completo fornecido em material suplementar *online*). Os estudos ideais para a nossa revisão seriam estudos prospetivos que tenham recrutado doentes consecutivos, sem diagnóstico, essencialmente (>90%) naive a esteroides, com sintomas que sugerissem asma em contexto natural (por ex. doentes referenciados por clínicos gerais para testes de diagnóstico da asma), não se limitando a grupos de doentes altamente específicos (por ex. pasteleiros), e que tenham testado as medições da FE_{NO} de acordo com as *guidelines* atuais, com valores de corte bem definidos face a normas de referência adequadas. Contudo, uma vez que este tipo de estudos será provavelmente raro, utilizámos critérios de inclusão mais liberais para a nossa revisão global. Para serem elegíveis, os estudos tinham de permitir a geração de 2×2 tabelas para o diagnóstico da asma por FE_{NO} comparativamente com a norma de referência. A norma de referência poderia ser a broncoprovocação, a medição do FEV_1 com broncodilatação, a variabilidade do débito expiratório máximo, o parecer de um especialista ou uma combinação destes elementos. Os participantes do estudo eram doentes com suspeita de asma e pelo menos 75% tinham de ser naive a esteroides. Foram excluídos os estudos de doentes com diagnóstico prévio de asma ou com populações em que >25% já haviam sido submetidos a um ensaio com corticosteroides inalados, já que prevíamos um número excessivo de doentes com diagnóstico *a priori* nestes estudos (enviesamento na seleção). A medição da FE_{NO} teve de ser realizada com um débito expiratório médio de 50 ml/s e fluxos instantâneos dentro do intervalo de 45-55 ml/s, segundo as *guidelines* internacionais.¹¹ Eram incluídos estudos que não declarassem explicitamente o débito expiratório se as propriedades técnicas dos instrumentos utilizados garantissem que só se obteria um resultado com um débito dentro do intervalo indicado.

Realizou-se uma pesquisa sistemática de literatura nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Scopus* (última atualização da pesquisa em 29 de novembro de 2015). Fez-se ainda uma pesquisa nas listas de referências de artigos identificados e revisões sistemáticas, em busca de artigos elegíveis. Para as pesquisas na *Medline* e na *Embase*, aplicou-se a *interface* proporcionada pelo *Ovid* (Wolters Kluwer). A principal pesquisa na *Medline* datada de 30 de setembro de 2014 é apresentada no quadro suplementar *online* S1. Os termos de pesquisa de asma ou indicação de asma foram combinados com termos do teste índice. Para o *Scopus*, aplicou-se adicionalmente a funcionalidade fornecida de geração de documentos secundários com base na lista primária de fontes. Não foram utilizados filtros metodológicos de pesquisa para uma identificação mais específica dos estudos de diagnóstico.¹²

Após a desduplicação, dois revisores rastrearam de modo independente os títulos e os resumos nos resultados da pesquisa e excluíram todos os estudos que claramente não correspondiam à pergunta colocada pelo estudo. As restantes referências foram obtidas sob a forma de texto integral e foram examinadas quanto à sua elegibilidade, de acordo com os critérios de seleção acima descritos. Os dois revisores extraíram de modo independente as seguintes informações relevantes dos estudos incluídos, recorrendo a um formulário previamente testado: contexto, pre-

valência da asma, tipo de estudo e estratégia de recrutamento, número de centros de estudo, tipo, marca e modelo de análises de NO, cumprimento das *guidelines* de medição; número de participantes, idade, sintomas conducentes a suspeita de asma, inclusão de fumadores ou doentes com infeção recente das vias respiratórias; níveis de corte; prevalência de asma; e achados relatados. Caso fossem relatados os números de indivíduos verdadeiros positivos, verdadeiros negativos, falsos positivos e verdadeiros negativos, estes valores eram utilizados. Sempre que possível, utilizámos dados para o ponto de corte com a soma de sensibilidade e especificidade mais elevada (i.e. índice de Youden); para dois estudos, tivemos de utilizar dados de corte escolhidos pelos autores com referência a estudos anteriores e, para três estudos, os motivos para a escolha do ponto de corte apresentado não eram claros. Nos restantes casos, foram geradas 2×2 tabelas com base no parâmetro de precisão do diagnóstico relatado, ou seja, os valores de sensibilidade e especificidade, de prevalência e preditivos. Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade, recorrendo à ferramenta *Quadas-2*¹³ (sete itens).

Com base nas 2×2 tabelas extraídas (a=verdadeiro positivo, b=falso positivo, c=falso negativo, d=verdadeiro negativo), calculou-se a sensibilidade ($a/(a+c)$), a especificidade ($d/(b+d)$) e a *odds ratio* de diagnóstico (ORD) ($a/b/c/d$) com IC de 95% correspondentes para o ponto de corte notificado de cada estudo. Para uma análise estatística mais aprofundada, aplicou-se o modelo bivariado de efeitos aleatórios de Reitsma *et al*¹⁴ para a meta-análise de estudos de precisão do diagnóstico, recorrendo ao formulário original de aproximação normal-normal.^{15 16} A sensibilidade e a especificidade foram agrupadas utilizando a função «reitsma» do pacote R «mada» (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria. 2015. <http://www.R-project.org/>; acesso em 29 de março de 2016). Estimaram-se adicionalmente curvas características recetor-operador resumidas (CROr). Para este efeito, aplicaram-se tanto a abordagem de Rutter e Gatsonis¹⁶ como a de Rücker e Schumacher¹⁷. Esta última baseia-se no pressuposto de que os investigadores dos estudos primários escolheram o ponto de corte ótimo para cada estudo com base no índice de Youden máximo (sensibilidade+especificidade-1). A curva ajusta-se quanto à otimização resultante do ponto de corte. O cálculo das ORD agrupadas baseou-se no modelo de efeitos aleatórios, com uma estimativa de variância segundo DerSimonian-Laird. A heterogeneidade da ORD foi medida segundo o Q de Cochran e o I^2 de Higgins.¹⁸ Para analisar efeitos reduzidos dos estudos, como um indicador de enviesamento de publicação, gerou-se um diagrama em funil segundo Deeks *et al*¹⁹. Realizámos adicionalmente uma análise das melhores evidências, limitada aos «estudos-chave» que cumpriam os critérios acima descritos para os estudos ideais. Em análises de meta-regressão, investigámos a influência da prevalência da asma, o tipo (quimioluminescência ou eletroquímico) e a marca (Niox Mino, Niox Flex ou outro) do dispositivo de medição da FE_{NO} , os valores de corte, o grupo etário, se >90% de todos os participantes do estudo foram ou não submetidos a broncoprovocação com um agente bioquímico, se um teste de broncoprovocação positivo foi ou não o único meio de diagnóstico de asma e o risco de enviesamento. As variáveis da meta-regressão foram em parte escolhidas após uma revisão qualitativa dos estudos disponíveis.

RESULTADOS

A pesquisa da literatura identificou um total de 6070 referências, 287 das quais foram obtidas sob a forma de texto integral (Figura 1). No total, 234 destes textos integrais eram claramente irrelevantes, ao passo que outros 53 foram excluídos após um escrutínio mais rigoroso (ver quadro suplementar *online* S2). Além do mais, 26 estudos com 4518 participantes (mediana

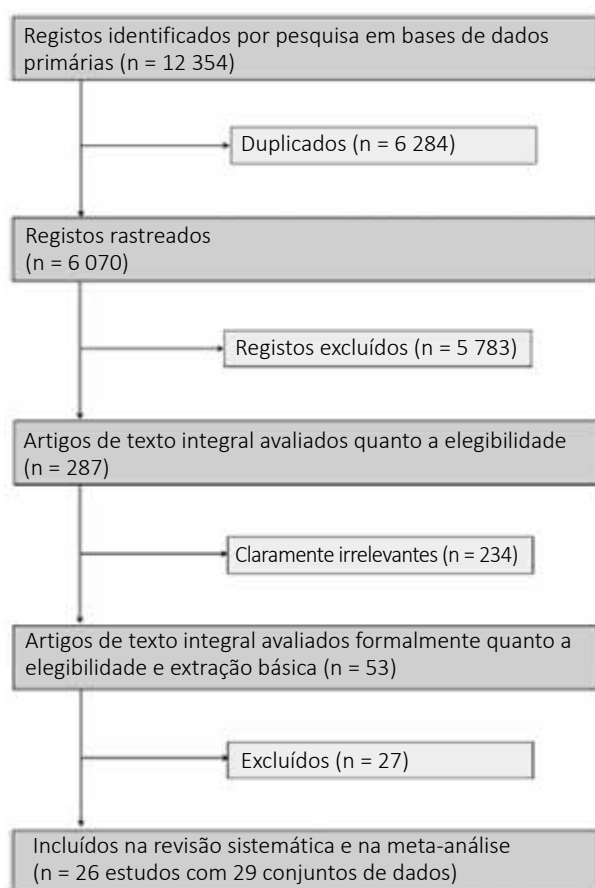


Figura 1 Fluxograma.

113, intervalo 30-923) foram incluídos na revisão (ver características dos estudos no Quadro 1 e informações adicionais sobre os participantes no quadro suplementar *online* S3).²⁰⁻⁴⁵ Dois estudos apresentavam apenas os resultados dos participantes divididos em subgrupos (nunca fumou, ex-fumador e fuma atualmente num estudo e, num outro, de acordo com a norma de referência especificamente utilizada); por conseguinte, os 26 estudos forneceram 29 tabelas de contingência para análise dos dados. Os estudos foram publicados entre 2003 e 2015 e tiveram origem em 16 países diferentes. À exceção de um estudo de caso-controlo (aninhado numa coorte), eram todos estudos de coorte. Três estudos incluíam exclusivamente crianças, todos os restantes incluíam adultos ou predominantemente adultos (um estudo sem informações sobre idades). Foram realizados apenas poucos estudos com grupos de doentes com sintomas distintos, como a variante de asma com tosse ou crianças com sibilância (ver quadro suplementar *online* S3). Na maioria dos estudos, os participantes haviam sido encaminhados para os centros especializados que realizaram o estudo, mas nem sempre foi pormenorizadamente descrito o processo de referenciação. A norma de referência utilizada variava consideravelmente; foram utilizadas frequentemente a broncoprovocação e combinações de diferentes procedimentos. A prevalência da asma determinada variava entre 9% e 80% (mediana 39%; percentil 25 e 75 de 32% e 51%). Em 17 estudos, todos ou >90% dos participantes foram submetidos a um teste de broncoprovocação. Em sete destes estudos, o diagnóstico de asma baseou-se exclusivamente neste teste, ao passo que todos os restantes testes utilizaram uma combinação de testes ou abordagens graduais. Os níveis de corte utilizados para a FE_{NO} no estabelecimento de um diagnóstico de asma variavam entre 10,5 e 64 ppb (mediana 30 ppb; percentil 25 e 75 de 20 e 40 ppb). Os dispositivos mais frequentemente utilizados para medir a FE_{NO} foram o Niox Mino (12 estudos) e o Niox Flex (5 estudos). Nove estudos cumpriam os critérios dos «estudos-chave»; os motivos mais frequentes para excluir outros

estudos deste grupo foram dúvidas sobre se os estudos seriam naturalistas e um recrutamento estritamente consecutivo, evitando exclusões de grupos de doentes relevantes.

A qualidade dos estudos era variável, mas não se considerou que nenhum estudo apresentasse um risco reduzido de enviesamento, em todos os sete itens avaliados (ver quadro suplementar *online* S4 para avaliações detalhadas de todos os estudos). Tal deveu-se essencialmente ao facto de o nível de corte da medição da FE_{NO} ter sido definido *post-hoc* em quase todos os estudos (o que pode conduzir a uma sobrestimativa da precisão do diagnóstico). Muitos estudos foram classificados como apresentando um risco não claro de enviesamento para os itens V (A norma de referência, a sua aplicação ou a sua interpretação poderiam ter introduzido enviesamentos?) e VII (O fluxo de doentes poderia ter introduzido enviesamentos?) devido à notificação de dados insuficientes. Os problemas registados com os outros itens foram secundários. O risco global de enviesamento foi considerado baixo para seis em sete itens de cinco estudos, para cinco itens em sete estudos e para quatro itens em oito estudos. Para os restantes seis estudos, o risco de enviesamento foi considerado baixo em três ou menos itens.

Em estudos individuais, a sensibilidade calculada variou entre 0,16 e 0,94 e a especificidade entre 0,31 e 0,98 (ver Figura 2A, B). A sensibilidade agrupada foi de 0,65 (IC 95% 0,58 a 0,72), a especificidade agrupada foi de 0,82 (0,76 a 0,86) e a ORD agrupada foi de 9,23 (6,55 a 13,01). A heterogeneidade da ORD foi considerável ($Q=112$, $df=28$ [$p<0,0001$], $I^2=75\%$ [64%, 83%]). A área sob a curva segundo Rutter-Gatsonis foi de 0,80 (0,77 a 0,85). Os resultados são apresentados num gráfico de dispersão da CRO na Figura 3. Todos os estudos incluídos são representados individualmente, bem como a estimativa agrupada retirada do modelo bivariado, incluindo a área de confiança de 95% e a área de previsão de 95% correspondentes, em que se prevê 95% de estudos futuros. São adicionalmente mostradas as curvas CROr segundo Rutter e Gatsonis, bem como segundo Rücker e Schumacher. O diagrama em funil dos estudos incluídos (ver figura suplementar *online* S1) não sugeria um enviesamento de publicação relevante ($p=0,71$) para o teste de Egger modificado segundo Deeks *et al.*¹⁹ Nos nove estudos-chave, a sensibilidade agrupada foi de 0,68 (0,53 a 0,79), a especificidade foi de 0,83 (0,74 a 0,89), a ORD agrupada foi de 10,21 (4,78 a 21,82) e a área sob a curva foi de 0,83 (0,75 a 0,92) (ver figura suplementar *online* S2); a heterogeneidade permaneceu considerável ($Q=51$, $df=8$ [$p<0,0001$], $I^2=84\%$ [72%, 91%]).

Em análises de meta-regressão, valores de corte mais elevados foram associados a uma maior especificidade (OR 1,46 por cada aumento de 10 ppb no ponto de corte), ao passo que não se registou qualquer associação à sensibilidade (ver quadro suplementar *online* S5). Nem a prevalência, a idade, a utilização de broncoprovocação em >90% dos participantes ou como teste *standard* de referência exclusivo, nem o risco de enviesamento foram significativamente associados à precisão do diagnóstico. Contudo, as sensibilidades variavam entre os diferentes dispositivos de medição da FE_{NO} , sendo que os dispositivos Niox revelaram sensibilidades inferiores às dos outros dispositivos de quimioluminescência ($p<0,01$). As sensibilidades e as especificidades resultantes dos diferentes dispositivos de medição da FE_{NO} são apresentadas no Quadro 2. A análise de regressão multivariada com prevalência, escolha de pontos de corte e dispositivos de medição da FE_{NO} como variáveis independentes proporcionaram resultados similares.

DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, determinámos uma considerável precisão de diagnóstico da FE_{NO} em geral quanto à discriminação da asma em doentes com suspeita de apresentarem esta doença. Recebemos uma boa área sob a curva resumida. As especificidades foram, na sua maioria, superiores às sen-

sibilidades, e os pontos de corte observados estavam predominantemente no intervalo indicado nas *guidelines* sobre a interpretação da FE_{NO} .⁴⁶

Dado que se baseia em pares de sensibilidade e especificidade, e não diretamente nos pontos de corte, o modelo bivariado não permite identificar pontos de corte ideais para a tomada de decisões médicas. Contudo, os resultados da nossa meta-análise permitem uma melhor estimativa da utilidade da medição da FE_{NO} no diagnóstico. Foram frequentemente observados valores de especificidade superiores aos da sensibilidade. Isto sugere que a medição da FE_{NO} é mais adequada para considerar do que para excluir a possibilidade da doença. Em conformidade, se os valores resumidos de sensibilidade e especificidade apresentados na presente meta-análise forem aplicados à prevalência mediana de asma em todos os estudos incluídos (0,39), o valor preditivo positivo (VPP) resultante é de 0,70. Este VPP é bem equiparável aos dos procedimentos de teste por broncoprovocação estabelecidos.^{5,47} A especificidade medíocre da broncoprovocação poderá resultar de hiper-responsividade brônquica pós-infecção, doença de refluxo gastroesofágico, rinite alérgica e muitos mais, conduzindo assim a diagnósticos falsos positivos.⁵ Por conseguinte, podemos presumir que a medição da FE_{NO} poderá tornar parcialmente supérflua a broncoprovocação. Neste contexto, para orientação terapêutica, a previsão da responsividade a esteroides poderá ser mais relevante do que o simples estabelecimento de um diagnóstico de asma. Demonstrou-se que a medição da FE_{NO} possui algum valor de prognóstico na avaliação da responsividade aos esteroides.^{40,48} Em conformidade, a *guideline* da American Thoracic Society (ATS) recomenda que valores de $FE_{NO} > 50$ ppb podem ser utilizados para indicar inflamação eosinofílica e que, em doentes sintomáticos, a responsividade aos corticosteroides será provável.⁴⁶ Originalmente, quisemos também avaliar se a FE_{NO} , em particular, apresenta um valor acrescentado em subgrupos de doentes, como por exemplo com a sibilância na tosse crónica. Contudo, identificámos apenas poucos estudos que não permitiam o agrupamento dos dados para outras análises de subgrupos.

Os valores de corte da FE_{NO} relatados estavam geralmente situados na extremidade inferior do intervalo definido como «intermédio» na *guideline* da ATS⁴⁶ para adultos (25-50 ppb) ou crianças (20-35 ppb). Mesmo considerando a distribuição logarítmica tipicamente normal dos valores da FE_{NO} , o limiar inferior deste intervalo intermédio poderá ser demasiado elevado para se poder excluir fiavelmente a possibilidade de asma. Esta perspetiva é corroborada por achados que sugeriam valores de corte inferiores de 9 a 16 ppb para a exclusão da asma.^{37,49} Este desempenho inferior na exclusão da asma poderá explicar-se por uma debilidade da FE_{NO} no que toca à inflamação não eosinofílica.^{37,50} Estudos recentes sugerem no entanto que a FE_{NO} é mais representativa de uma inflamação local desencadeada por Th2, especificamente da mucosa brônquica, e não de uma inflamação eosinofílica.⁵¹⁻⁵³ Isto poderá explicar por que motivo seria ainda possível a exclusão da asma, mas apenas com valores de FE_{NO} reduzidos, que poderão ser de cerca de 9-16 ppb. Todavia, a dificuldade em excluir a possibilidade de asma não eosinofílica não deverá ser esquecida quando a presença de asma é sugerida pelos sintomas e pelos antecedentes clínicos, mas com uma FE_{NO} reduzida. Valores de FE_{NO} muito baixos poderão apontar para a ausência de processos inflamatórios nas vias aéreas, com um valor preditivo negativo de cerca de 80%, desde que esteja de acordo com a história clínica do doente.⁵⁴

Consequentemente, na prática clínica, a via de diagnóstico deverá começar pela medição da FE_{NO} . A broncoprovocação seria supérflua se a FE_{NO} for superior a um determinado valor de corte, que tem de proporcionar um VPP significativo. A recomendação de realização de broncoprovocação seria necessária quando os valores de FE_{NO} forem mais reduzidos. Uma

resposta positiva durante a broncoprovocação ajudaria a excluir o diagnóstico de asma em doentes com valores de FE_{NO} reduzidos e uma resposta negativa à broncoprovocação excluiria a possibilidade de asma.^{5,47} À luz da investigação realizada anteriormente, permanece por esclarecer em que medida a medição da FE_{NO} é mais promissora do que a broncoprovocação como orientação para uma terapêutica com corticosteroides inalados. Um estudo recente sugere que também alguns doentes com resposta negativa à broncoprovocação poderão beneficiar de corticosteroides inalados (ICS) quando $FE_{NO} > 33$, já que a medição da FE_{NO} se revelou mais útil na previsão da responsividade a ICS do que no diagnóstico de asma.⁵⁵ O valor preditivo poderá no entanto estar a ser sobrestimado, já que os autores indicam que os critérios de resposta escolhidos seriam provavelmente «hipersensíveis». Por conseguinte, uma nova investigação terá de comparar a utilidade da broncoprovocação e da medição da FE_{NO} no diagnóstico e avaliar o valor informativo da sua combinação, idealmente em estudos de longo prazo.

Análises de regressão demonstraram que a precisão de diagnóstico no que toca às sensibilidades foi diferente entre vários dispositivos de medição da FE_{NO} . Poderá especular-se se as sensibilidades mais reduzidas dos instrumentos Niox, comparativamente com os outros dispositivos por quimioluminescência, se poderão explicar pelos diferentes contextos clínicos dos estudos de diagnóstico. Na análise de regressão multivariada, não determinámos no entanto qualquer relação entre a prevalência, os pontos de corte e os dispositivos de medição da FE_{NO} , o que, por outro lado, se poderá explicar pelo número reduzido de estudos. No entanto, este achado assume uma relevância relativamente reduzida, uma vez que se demonstrou a maior importância das especificidades. Na sua globalidade, os diferentes dispositivos demonstraram comparativamente especificidades elevadas, que aumentaram na análise de meta-regressão, com o aumento dos pontos de corte. Isto, uma vez mais, indica que a medição da FE_{NO} é mais adequada para considerar do que para excluir a possibilidade da doença.

A nossa revisão sistemática e a meta-análise proporcionam um resumo abrangente dos estudos atualmente disponíveis que investigam a precisão da medição da FE_{NO} no diagnóstico em doentes com sintomas sugestivos de asma. Baseia-se num protocolo que predefine métodos e foi realizada de acordo com as recomendações do *Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group*.⁵⁶ A nossa seleção de estudos difere, em certa medida, de duas revisões recentes similares.^{10,57} A cuidada revisão sistemática realizada no âmbito do Relatório de Avaliação do Diagnóstico solicitado pelo Programa ATS do *National Institute for Health Research* (NIHR) em nome do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), por Harnan *et al*¹⁰, incluía 24 estudos, dos quais excluímos 6, essencialmente devido a populações de doentes altamente selecionadas (ex. apenas doentes com resultados negativos na provocação com metacolina), por investigarem a previsão da responsividade a esteroides e não o diagnóstico de asma e por apresentarem dados insuficientes para uma meta-análise (ver quadro suplementar *online* S1 para obter mais informações). Sete de oito estudos adicionais que nós incluímos tinham sido publicados apenas recentemente ou não estavam identificados; um estudo³² foi excluído. Há que destacar que o relatório de ATS se centra menos numa estimativa da precisão de diagnóstico por si só, e mais em processos compatíveis com as vias clínicas habitualmente utilizadas no Reino Unido. Os autores do relatório decidiram não realizar a meta-análise devido à forte heterogeneidade clínica dos estudos. Embora seja nossa opinião que as estimativas agrupadas da nossa meta-análise tenham de ser interpretadas com considerável precaução, devido a heterogeneidade clínica e estatística, consideramos que a meta-análise é desejável e justificável, por diversos motivos. Em primeiro lugar, parte da heterogeneidade dos estudos incluídos por Harnan *et al* deve-se a critérios de inclusão que, sob alguns aspetos, são mais abran-

Quadro 1 Características dos estudos incluídos

Primeiro autor	Ano	País	Grupo etário (intervalo de anos ou média e DP)	n	Prevalência	Dispositivo de medição da Fe _{no}	Nível de corte (ppb)	Norma de referência	Estudo-chave	Verdadeiro positivo*	Falso negativo*	Falso positivo*	Verdadeiro negativo*
Araza ²⁰	2006	EUA	Adultos (17-38)	172	0,80	NIOX—sem especificação adicional	17	Broncoprovocação	Sim	87	51	14	20
Cordeiro ²¹	2011	Holanda	Sobretudo adultos (7-87)	114	0,37	NIOX Flex (q)	27	FEV ₁ /VC++reversibilidade e broncoprovocação	Sim	33	9	6	66
ElHalawani ²²	2003	EUA	Adultos (18-40)	49	0,14	Sievers 280 (q)	12	Prova de provocação pelo exercício	Não	7	0†	29	13
Florentin ²³	2014	França	Jovens adultos (média 25 DP 3)	178	0,11	NIOX Mino (e)	10,5	FEV ₁ /VC++reversibilidade e variabilidade do DEMI	Não	13	6	70	89
Fortuna ²⁴	2007	Espanha	Adultos (18-64)	50	0,44	SIR N-6008 (q)	20	Broncoprovocação	Sim	17	5	10	18
Fukuhashi ²⁵	2011	Japão	Adultos (48-66)	61	0,69	NA623N (q)	40	FEV ₁ /VC (+reversibilidade), broncoprovocação, eosinofilia expetoração	Não	33	9	2	17
Giovannini ²⁶	2014	Itália	Sobretudo adultos (média 38 DP 15)	42	0,50	HypAir FENO (e)	30	Broncoprovocação	Não	3	18	0†	21
Heffler ²⁷	2006	Itália	Sobretudo adultos (11-75)	48	0,38	NIOX Flex (q)	36	FEV ₁ /VC++reversibilidade e broncoprovocação	Não	14	4	12	18
Katsoulis ²⁸	2013	Grécia	Adultos (22-37)	112	0,43	NIOX Mino (e)	32	Broncoprovocação	Não	23	25	10	54
Kostikas ²⁹	2008	Grécia	Jovens adultos (média 21 DP 2)	149	0,42	NIOX Mino (e)	19	FEV ₁ /VC++reversibilidade, broncoprovocação	Não	33	30	13	73
Kowal ³⁰	2009	Polónia	Adultos (18-45)	540	0,33	Sievers 280i (q)	40	FEV ₁ /VC++reversibilidade, broncoprovocação, variabilidade do DEMI, parecer de especialista	Não	157	21	63	299
Linkosalo ³¹	2012	Finlândia	Crianças (6-19)	30	0,60	Sievers 280 (q)	20	Prova de corrida livre	Não	13	5	2	10
Malinovschi ³²	2012	Dinamarca	Sobretudo adultos (14-44)	108	0,42	NIOX Mino (e)	15	Avaliação por especialista com base em FEV ₁ /VC++reversibilidade, broncoprovocação	Não	18	14	14	66
Nunca fumou Ex-fumador Fuma atualmente				62	0,31		22			12	7	6	37
				112	0,29		17			35	10	23	40
Pedrosa ³³	2010	Espanha	Adultos (média 34 DP 13)	114	0,31	NIOX Mino (e)	40	Broncoprovocação	Não	26	9	22	57
Pizzimenti ³⁴	2009	Itália	Não indicado (provavelmente adultos)	156	0,09	NIOX Mino (e)	55	Broncoprovocação, espirometria	Não	11	3	17	125
Sato ³⁵	2008	Japão	Adultos (20-78)	71	0,68	Kimoto, Osaka, Japão (c)	38,8	FEV ₁ /VC (+reversibilidade) e/ou broncoprovocação, sintomas	Sim	38	10	2	21
Schleich ³⁶	2012	Bélgica	Adultos (média 41 DP 16)	174	0,47	NIOX Flex (q)	34	Broncoprovocação	Não	29	53	4	88
Schneider ³⁷	2013	Alemanha	Sobretudo adultos (média 43)	393	0,39	NIOX Mino (e)	25	FEV ₁ /VC++reversibilidade e broncoprovocação	Sim	75	79	60	179
Sivan ³⁸	2009	Israel	Crianças (5-18)	113	0,61	Eco Physics CLD88 (q)	19	Avaliação por especialista com base em FEV ₁ /VC (+reversibilidade) e/ou broncoprovocação, medicação	Sim	59	10	5	39
Smith ³⁹	2004	Nova Zelândia	Sobretudo adultos (9-72)	47	0,36	Logan LR2000 (q)	20	FEV ₁ /VC++reversibilidade, broncoprovocação	Sim	15	2	6	24
Smith ⁴⁰	2005	Nova Zelândia	Sobretudo adultos (14-71)	52	0,52	NIOX Flex (q)	47	Reversibilidade FEV ₁ /FVC, provocação com metacolina, resposta a ICS	Não	15	12	2	23
Tillemann ⁴¹	2011	Alemanha	Adultos (38-58)	210	0,41	NIOX Mino (e)	46	Broncoprovocação ou reversibilidade	Sim	25	61	10	114
Voutilainen ⁴²	2013	Finlândia	Adolescentes e adultos (14-31)	87	0,34	NIOX Flex (q)	30	Avaliação por especialista com base em FEV ₁ /VC++reversibilidade, broncoprovocação, variabilidade do DEMI	Não	13	17	6	51
Wang ⁴³	2015	China	Sobretudo adultos (13-89)	515	0,35	Nano Coulomb NO analyser, Shangwo (nc) 41	41	Consoante broncodilatação positiva prevista por FEV ₁ ou broncoprovocação	Não	134	51	83	247
Wang ⁴⁴	2012	Coreia	Crianças (8-16)	408	0,31	NIOX Mino (e)	64	FEV ₁ ou broncoprovocação	Não	65	60	16	327
Zhang ⁴⁵	2011	China	Adultos (15-70)	245	0,68	NIOX Mino (e)	21	FEV ₁ /VC ++reversibilidade e broncoprovocação	Não	95	72	10	68
				106	0,37	NIOX Mino (e)	40	FEV ₁ com broncodilatador, teste de broncoprovocação	Sim	29	10	9	58

*Os valores são frequências absolutas.

†Em estudos (conjuntos de dados) em que uma célula da tabela de contingência estava vazia, utilizou-se uma correção de continuidade de 0,5 para as análises dos dados. q, quimioluminescência; e, eletroquímico; ICS, corticosteroides inalados; DEMI, débito expiratório máximo instantâneo; reversibilidade, reação positiva a um broncodilatador; nc, não claro; VC, capacidade vital.

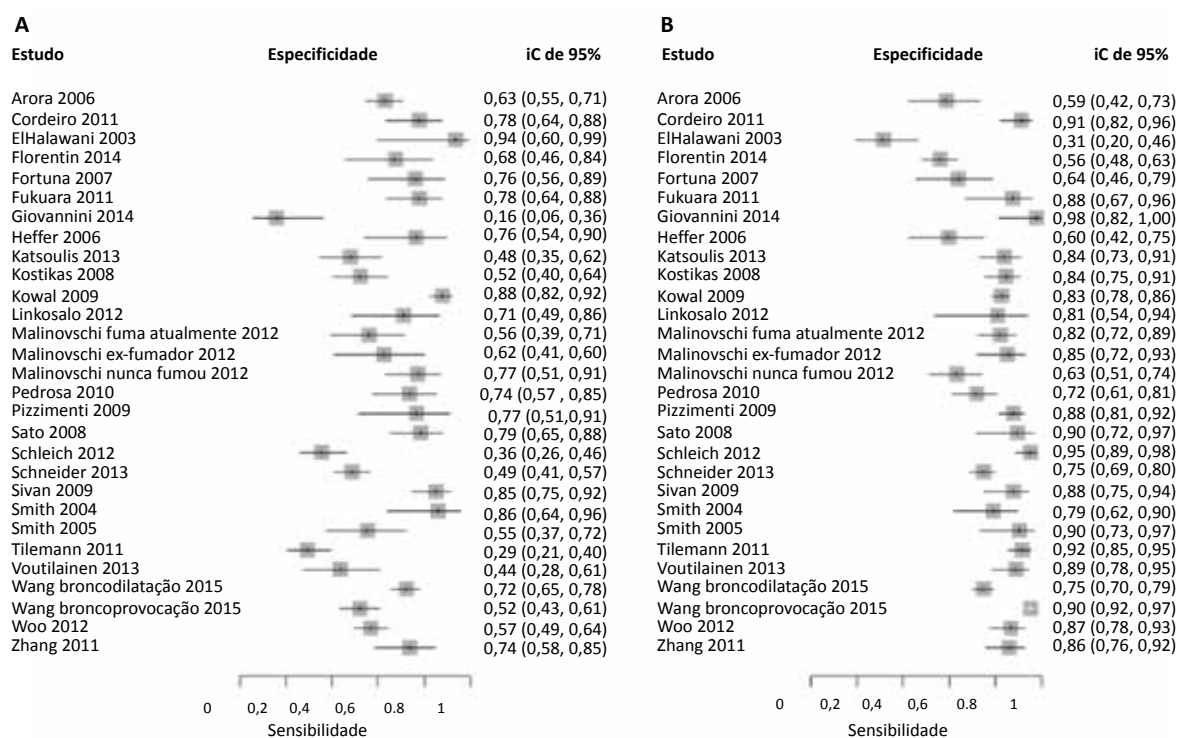


Figura 1 Sensibilidade (A) e especificidade (B) dos estudos incluídos.

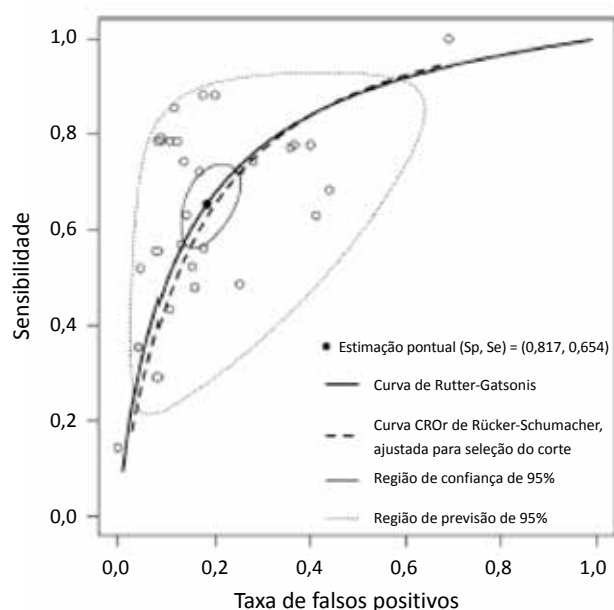


Figura 2 Sensibilidade (Se) e especificidade (Sp) agrupadas, bem como curvas características recetor-operador resumidas (CROr) estimadas com base no cálculo segundo Rutter e Gatsonis¹⁶ (linha contínua) e Rucker e Schumacher¹⁷ (linha tracejada). São indicadas a região de confiança de 95% (linha preta sólida) e a região de previsão de 95% (linha preta pontilhada).

gentes. Em segundo lugar, a revisão da narrativa deixa o leitor sem uma ideia intuitiva dos achados globalmente disponíveis. Terceiro, a nossa abordagem permitiu-nos investigar empiricamente potenciais motivos de heterogeneidade entre achados de estudos, por meta-regressão. Em quarto lugar, a abordagem muito restritiva, utilizando apenas estudos-chave, demonstrou resultados similares aos da análise principal. Todavia, a heterogeneidade manteve-se elevada também no conjunto de estudos-chave. A revisão sistemática realizada recentemente por Li *et al*⁵⁷ inclui na verdade também uma meta-análise e análises de meta-regressão. Esta revisão poderá no entanto apresentar défices importantes. No total, excluímos 6 dos 19 estudos analisados devido a popula-

ções altamente selecionadas, técnicas pouco habituais de medição da FE_{NO} ou porque não conseguimos estruturar uma tabela de contingência plausível e consistente com base nos dados apresentados. Pelo menos 12 estudos que nós incluímos não foram mencionados. Embora um estudo publicado em 2015 possa não ter estado acessível aos autores, o motivo para esta grande discrepância permanece por esclarecer, já que o processo de seleção não é transparente. A sensibilidade agrupada nesta revisão foi superior à da nossa revisão (0,78 vs. 0,65), a especificidade foi ligeiramente inferior (0,74 vs. 0,82) e a ORD foi ligeiramente superior (11,37 vs. 9,23).

A associação significativa entre o aumento dos pontos de corte e o aumento das especificidades na análise de meta-regressão é plausível e está em sintonia com a regra de decisão clínica, que permite considerar a possibilidade de asma com um maior grau de certeza quando se obtêm valores de FE_{NO} mais elevados.⁴⁶⁻⁵⁴ Não temos a certeza sobre se as diferenças por tipo e marca de dispositivo de medição da FE_{NO} são um achado válido ou fruto do acaso. Por outro lado, considerando o número limitado de estudos e a multiplicidade de potenciais variáveis de influência, poderão não ter sido detetadas diferenças existentes segundo outros fatores. Além do mais, fatores como infeção, hábitos tabágicos e alergia, que poderão alterar os resultados dos testes à FE_{NO},⁵⁸ são difíceis de investigar sem acesso a dados individuais dos doentes.

Deverá ter-se em conta que os estudos incluídos definiam, na sua maioria, os níveis ótimos de corte com base nas observações efetuadas nas populações de doentes particularmente em causa. Tal terá provavelmente conduzido a uma sobrestimativa da precisão do diagnóstico por estudo e, consequentemente, na meta-análise. Utilizámos a abordagem alternativa segundo Rucker e Schumacher¹⁷ para calcular a curva CROr, que envolve uma correção deste problema. Os valores resultantes estavam bem dentro da área de confiança da abordagem de cálculo clássica de Rutter e Gatsonis.¹⁶

Em conclusão, a revisão sistemática e a meta-análise revelaram índices de teste promissores de medição da FE_{NO}, com boa especificidade, ORD e área sob a curva CRO. A elevada especificidade indica um potencial de diagnóstico para considerar a possibilidade de asma, embora a sensibilidade e a

Quadro 2 Meta-regressão para dispositivos de medição da FE_{NO}

Dispositivo FE _{NO} (técnica de medição)	n	Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)
Niox Flex (quimioluminescência)	12	0,58 (0,27 a 0,83)	0,88 (0,59 a 0,97)
Outro com quimioluminescência	8	0,84 (0,76 a 0,90)	0,77 (0,65 a 0,86)
Niox Mino (eletroquímico)	5	0,59 (0,31 a 0,82)	0,81 (0,51 a 0,94)
Outro eletroquímico	1	0,16 (0,02 a 0,63)	0,98 (0,48 a 1,00)

n, número de conjuntos de dados na análise (dois estudos/três conjuntos de dados sem informação suficiente).

prevalência da doença também sejam importantes. Todavia, a sensibilidade é comparativamente baixa, o que sugere que excluir a possibilidade de asma poderá ser algo difícil com uma medição da FE_{NO}. Apesar da impossibilidade de fornecer pontos de corte definitivos com sensibilidades e especificidades ótimas, os nossos resultados apontam para a necessidade de um estudo de confirmação sobre o diagnóstico. Quanto a esta questão, seria necessário um estudo sobre o diagnóstico que consistisse num teste de triagem com um desenho de estudo totalmente emparelhado, com um valor de corte definido *a priori*, para avaliar o potencial de substituição parcial da broncoprovocação.⁵⁹ Deveremos manter-nos cientes de que valores de corte mais elevados parecem ser mais adequados para considerar a possibilidade de asma. Isto significa que o ponto de corte *a priori* ideal não deveria ser determinado apenas com base na soma mais elevada de sensibilidade e especificidade, mas sim considerando um VPP ótimo, que poderia corresponder a uma maior especificidade, mas uma menor sensibilidade. Estudos demonstraram um VPP > 70% quando é selecionado um ponto de corte >45 ppb.² A *guideline* da ATS⁴⁶ sugere FE_{NO} >50 ppb para detetar a responsividade a ICS, usando como referência o estudo de Smith *et al.*⁴⁰ Por conseguinte, um ponto de corte de cerca de 50 ppb poderia garantir um VPP suficiente para considerar a possibilidade de asma e determinar a responsividade a ICS ao mesmo tempo, com uma análise de subgrupo para manter o conhecimento de valores possivelmente inferiores. Estudos futuros sobre a precisão do diagnóstico deverão notificar de forma ótima a sua curva CRO total em formato numérico, a fim de permitir uma utilização mais aprofundada em meta-análises.

Afiliações dos autores

¹Institute of General Practice, University Hospital Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Munich, Germany

²Institute of Epidemiology I, Helmholtz Zentrum München—German Research Center for Environmental Health, Munich, Germany

³Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

⁴Institute for Medical Biometry and Statistics, Medical Center—University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁵Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁶Kleijnen Systematic Reviews Ltd, Epsom, UK

⁷School for Public Health and Primary Care (CAPRI), Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

Contribuições AS concebeu o estudo e escreveu o protocolo de revisão. GR, JK, RAJ, SK e KL contribuíram para o desenvolvimento do protocolo. SK, MK-V e KL realizaram a pesquisa da literatura, a seleção e avaliação da qualidade da extração e introdução dos dados. HS e GR planearam e realizaram análises estatísticas. AAS, a KL e SK elaboraram o manuscrito. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos dados e a revisão do manuscrito. AS é o fiador.

Financiamento O projeto foi apoiado pelo Ministério Federal Alemão da Educação e Pesquisa (BMBF FKZ 01KG1211).

Conflitos de interesses SK declara que usa um dispositivo de teste NIOX Vero fornecido pela Aerocrine sem encargos dentro de um estudo fora do trabalho apresentado.

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

Declaração de partilha de dados O conjunto completo de dados para as análises realizadas está disponível como um arquivo MS Excel no material suplementar online.

REFERÊNCIAS

- GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2015). <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 29 Mar 2016).
- Schneider A, Gindler L, Tilemann L, et al. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulm Med* 2009;9:31.
- den Otter JJ, Reijnen GM, van den Bosch WJ, et al. Testing bronchial hyper-responsiveness: provocation or peak expiratory flow variability? *Br J Gen Pract* 1997;47:487–92.
- Tilemann L, Gindler L, Meyer FJ, et al. [Diagnostic value of peak flow variability in patients with suspected diagnosis of bronchial asthma in general practice]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:2053–8.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051–7.

- Lane C, Knight D, Burgess S, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004;59:757–60.
- Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003;58:175–82.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91–5.
- Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technol Assess* 2015;19:1–330.
- American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912–30.
- Leeflang MM, Scholten RJ, Rutjes AW, et al. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol* 2006;59:234–40.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529–36.
- Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58:982–90.
- Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, et al. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics* 2007;8:239–51.
- Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med* 2001;20:2865–84.
- Rücker G, Schumacher M. Summary ROC curve based on a weighted Youden index for selecting an optimal cutpoint in meta-analysis of diagnostic accuracy. *Stat Med* 2010;29:3069–78.
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
- Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005;58:882–93.
- Arora R, Thornblade CE, Dauby PA, et al. Exhaled nitric oxide levels in military recruits with new onset asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:493–8.
- Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, et al. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:119–26.
- ElHalawani SM, Ly NT, Mahon RT, et al. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003;124:639–43.
- Florentin A, Acouetey DS, Remen T, et al. Exhaled nitric oxide and screening for occupational asthma in two at-risk sectors: bakery and hairdressing. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:744–50.
- Fortuna AM, Feixas T, González M, et al. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med* 2007;101:2416–21.
- Fukuhara A, Saito J, Sato S, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:480–6.
- Giovannini M, Valli M, Ribuffo V, et al. Relationship between Methacholine Challenge Testing and exhaled nitric oxide in adult patients with suspected bronchial asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:109–13.
- Heffler E, Guida G, Marsico P, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med* 2006;100:1981–7.
- Katsoulis K, Ganavias L, Michailopoulos P, et al. Exhaled nitric oxide as screening tool in subjects with suspected asthma without reversibility. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:58–64.
- Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, et al. Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season. *Chest* 2008;133:906–13.
- Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *J Asthma* 2009;46:692–8.
- Linkosalo L, Lehtimäki L, Holm K, et al. Relation of bronchial and alveolar nitric oxide to exercise-induced bronchoconstriction in atopic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:360–6.
- Malinowski A, Bacter V, Harving H, et al. The value of exhaled nitric oxide to identify asthma in smoking patients with asthma-like symptoms. *Respir Med* 2012;106:794–801.
- Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco PL, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma* 2010;47:817–21.
- Pizzimenti S, Heffler E, Piccioni P, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide (FeNO) measured by a portable analyzer to diagnose cough variant asthma in a clinical setting of chronic cough. *Allergy* 2009;64:395–5.
- Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008;102:1452–9.
- Schleich FN, Asandei R, Manise M, et al. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract* 2012;66:158–65.
- Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, et al. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med* 2013;107:209–16.
- Sivan Y, Gadish T, Fireman E, et al. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr* 2009;155:211–16.
- Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473–8.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453–9.
- Tilemann L, Gindler L, Meyer F, et al. Differences in local and systemic inflammatory markers in patients with obstructive airways disease. *Prim Care Respir J* 2011;20:107–14.
- Voutilainen M, Malmberg LP, Vasankari T, et al. Exhaled nitric oxide indicates poorly athlete's asthma. *Clin Respir J* 2013;7:347–53.
- Wang Y, Li L, Han R, et al. Diagnostic value and influencing factors of fractional exhaled nitric oxide in suspected asthma patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5570–6.
- Woo SI, Lee JH, Kim H, et al. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med* 2012;106:1103–9.
- Zhang YM, Lin JT, Su N, et al. [Values of fractional exhaled nitric oxide in the diagnosis of chronic cough]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2011;91:1254–8.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *The value of exhaled nitric oxide to identify asthma in smoking patients with asthma-like symptoms. Respir Med* 2012;106:794–801.
- Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, et al. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:405–11.
- van der Schee MP, Palmay R, Cowan JO, et al. Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1217–25.
- Schneider A, Tilemann L, Schermer T, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement—results of a prospective diagnostic study: FENO<or = 16 ppb better than FENO<or = 12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respir Res* 2009;10:15.
- Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L, et al. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma* 2009;46:606–12.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973–84.
- Bjerner L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108:830–41.
- Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA, et al. Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. *BMJ Open* 2015;5:e009676.
- Martin MJ, Wilson E, Gerrard-Tarpe W, et al. The utility of exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Thorax* 2016;71:562–4.
- Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, et al. Chapter 9: assessing methodological quality. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 100*. The Cochrane Collaboration, 2009. <http://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews> (accessed 29 Mar 2016).
- Li Z, Qin W, Li L, et al. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:8516–24.
- Karrasch S, Ernst K, Behr J, et al. Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respir Med* 2011;105:713–18.
- Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, et al. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006;332:1089–92.

CIPP XVI

16TH INTERNATIONAL
CONGRESS ON
PEDIATRIC PULMONOLOGY



LISBON | PORTUGAL | JUNE 22-25, 2017

ORGANIZING COMMITTEE

CENTRAL ORGANIZING COMMITTEE

FOUNDING FATHERS:

Andrew Bush (London, UK)

Andrew Colin (Miami, USA)

Eitan Kerem (Jerusalem, Israël)

Jean-Paul Praud (Sherbrooke, Canada)

Bruce Rubin (Richmond, USA)

PRESIDENT:

Adnan Custovic (London, UK)

CO-CHAIRS SCIENTIFIC PROGRAM COMMITTEE:

Renato Stein (Porto Alegre, Brazil)

Giovanni Rossi (Genoa, Italy)

CHAIR, ABSTRACT & AWARD COMMITTEE :

Sejal Saglani (London, UK)

FORMER PRESIDENTS:

Alexander Tuazon (Manila, Philippines)

Petr Pohunek (Prague, Czech Republic)

Heather Zar (Cape Town, South Africa)

Gary Wong (Hong Kong, China)

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

PRESIDENT: **Teresa Bandeira** (Lisbon)

MEMBERS : **Celeste Barreto** (Lisbon)

Luisa Guedes Vaz (Porto)

Guilhermina Reis (Porto)

Miguel Félix (Coimbra)

DEADLINES

ABSTRACTS

* Abstract submission: **November 30, 2016**

* Notification for acceptance: **February 6, 2017**

* Abstract rejection for non registration: **March 6, 2017**

REGISTRATION

* Very Early Bird: **October 31, 2016**

* Early bird: **March 1, 2017**

* Standard: **June 8, 2017**

* Late: **June 25, 2017**



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

Diferenças na perceção da dispneia em doentes com DPOC com exacerbações frequentes e infrequentes

Giulia Scioscia,^{1,2} Isabel Blanco,^{1,3,4,5} Ebymar Arismendi,^{3,4} Felip Burgos,^{1,3,4,5} Concepción Gistau,¹ Maria Pia Foschino Barbaro,² Bartolome Celli,⁶ Denis E O'Donnell,⁷ Alvar Agustí^{1,3,4,5}

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

Correspondência para

Dr Alvar Agustí, Respiratory Institute, Hospital Clínic, Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain; aagusti@clinic.ub.es

Recebido a 14 de janeiro de 2016
Revisto a 10 de agosto de 2016
Aceite a 13 de agosto de 2016
Publicado primeiro online a 1 de setembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209318>

RESUMO

Contexto Alguns doentes com DPOC referem exacerbações agudas (EADPOC) frequentes (EF) da doença, ao passo que outros delas sofrem infrequentemente (EI). Uma vez que o diagnóstico atual de exacerbação se baseia na perceção do doente quanto à intensificação de sintomas (sobretudo dispneia), formulámos a hipótese de que a perceção da dispneia poderá ser diferente em doentes com DPOC com EF (≥ 2 exacerbações ou 1 hospitalização devido a EADPOC no ano anterior) ou EI (≤ 1 exacerbação no ano anterior), sendo que uma EADPOC se define pela instituição de tratamento com antibióticos e/ou esteroides, ou hospitalização. **Objetivo** Testar a hipótese de que, na DPOC, a perceção da dispneia é maior com as EF e/ou menor com as EI.

Métodos Comparámos a perceção da dispneia (escala de Borg), a pressão bucal de oclusão 0,1 segundos após o início da inspiração (P_{0.1}) e a resposta ventilatória à hipercápnia ($\Delta VE/\Delta P_{ET}CO_2$) em 34 doentes com DPOC clinicamente estáveis com EF (n=14) ou EI (n=20), com características similares em termos de idade, sexo, índice de massa corporal e grau de limitação do fluxo aéreo. Como referência, estudámos um grupo de voluntários saudáveis emparelhados por idades (n=10) com uma espirometria normal.

Resultados Em repouso, a P_{0.1} foi superior nos doentes com EF do que nos com EI e nos controlos (p<0,01). Comparativamente com os controlos, a resposta ventilatória à hipercápnia foi igualmente debilitada, tanto nos EF como nos EI (p<0,001). Apesar de uma espirometria semelhante, durante a re-inalação, o score de Borg máximo e o Δ Borg foram superiores (p<0,01) nos EF e inferiores (p<0,01) nos EI, comparativamente com os controlos.

Conclusões A perceção da dispneia durante a re-inalação de CO₂ é maior nos EF e menor nos EI. Estas diferenças podem contribuir para a taxa diferencial de exacerbações notificadas com EF e EI.

Número de registo do ensaio NCT02113839.

INTRODUÇÃO

A história natural da DPOC é pontuada por episódios de agravamento agudo dos sintomas, as chamadas exacerbações agudas da DPOC (EADPOC).¹ Estes episódios são clinicamente relevantes porque aceleram o declínio da função pulmonar, reduzem a atividade física, estão associados a uma pior qualidade de vida e aumentam o risco de morte destes doentes.¹ Além do mais, as EADPOC são responsáveis por uma grande proporção dos custos com saúde atribuíveis à DPOC.¹

Há ainda muitos aspetos por esclarecer na patobiologia das EADPOC² e, por motivos

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Todos os doentes com DPOC percecionam a dispneia de forma semelhante?

Que conclusão foi alcançada?

► Os doentes com DPOC com exacerbações frequentes percecionam a dispneia de modo diferente dos doentes sem exacerbações frequentes.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Para ficar a conhecer a relação recém-constatada entre a perceção da dispneia e a frequência de exacerbações na DPOC.

igualmente mal definidos, alguns doentes com DPOC apresentam episódios frequentes de EADPOC (EF), ao passo que outros as apresentam infrequentemente (EI).^{2,3} Considerando que atualmente o diagnóstico das EADPOC se baseia quase integralmente na perceção, pelo doente, de um aumento agudo dos sintomas (sobretudo falta de ar),⁴ formulámos a hipótese de que a perceção da dispneia poderá ser diferente com EF e EI. Mais especificamente, raciocinámos que uma perceção excessiva da dispneia poderá estar associada às EF, ao passo que uma má perceção poderá estar relacionada com as EI, depois de considerar possíveis diferenças intergrupos no que toca à mecânica respiratória e aos gases do sangue arterial. Para explorar esta hipótese, comparámos a perceção da dispneia durante a re-inalação de CO₂ em doentes com DPOC com EF e EI. Alguns dos resultados deste estudo foram descritos anteriormente em forma resumida.⁵

MÉTODOS

Desenho e ética do estudo

Esta análise observacional e transversal de participantes do estudo inscritos prospetivamente foi aprovada pela Comissão de Ética da nossa instituição e todos os participantes assinaram um consentimento informado (V.2.0 de abril de 2014), obtido de acordo com os requisitos da Comissão de Ética do Hospital Clínic, da Universidade de Barcelona (protocolo HCP/14/329). O estudo foi registado em clinical-trial.gov (NCT02113839).

População

Estudámos 34 doentes com DPOC que haviam estado clinicamente estáveis durante 3 meses

Para citar: Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Thorax 2017; 72:117-121.

antes dos testes. O diagnóstico de DPOC foi estabelecido segundo as recomendações GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*).¹ Os doentes foram classificados como EF (n=14) se descrevessem ≥ 2 exacerbações (ou tivessem necessitado de 1 hospitalização devido a EADPOC) no ano anterior ou como EI (n=20) se tivessem tido ≤ 1 exacerbação.¹ As EADPOC eram definidas pela necessidade de tratamento com antibióticos e/ou esteroides ou hospitalização.¹ Foram excluídos os doentes com estados clínicos instáveis, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca congestiva, doença das artérias coronárias, doenças neuromusculares, doença psiquiátrica grave e/ou a receber tratamento com sedativos. Estudámos igualmente 10 pessoas que nunca fumaram ou ex-fumadoras (>1 ano após a cessação) com espirometria normal, emparelhadas por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC), que funcionaram como controlos.

Medições

A espirometria forçada (antes e após a broncodilatação), os volumes pulmonares obtidos por pletismografia, a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) (Medisoft body box, Surenes, Bélgica) e os gases do sangue arterial (Rapid point 500, Siemens Healthcare, Illinois, EUA) foram determinados segundo normas internacionais em todos os doentes,⁶⁻⁸ nos controlos, mediu-se apenas a espirometria. Os valores de referência eram os de uma população mediterrânica.⁹⁻¹¹ Mediu-se a pressão inspiratória máxima (PIM) e a pressão expiratória máxima (PEM) em 24 doentes com DPOC e 6 controlos, de acordo com as recomendações da Sociedade Torácica Americana/Sociedade Respiratória Europeia (ATS/ERS).¹² Mediu-se a pressão bucal de oclusão ($P_{0,1}$) no início do estudo, mas não durante a re-inalação, devido a limitações de *software*, segundo as recomendações da ATS/ERS.¹² Por breves instantes, a válvula inspiratória (Medisoft Hypaier, Surenes, Bélgica) era fechada automaticamente em intervalos aleatórios, sem conhecimento do indivíduo, a cada dois a seis ciclos respiratórios. Em cada participante, obtivemos, no mínimo, 10 medições da $P_{0,1}$ e utilizou-se na análise a média das 4 que diferiam <5%.

A resposta ventilatória à hipercápnia foi determinada segundo o método de re-inalação de Duffin.¹³ Por breves instantes, sentados comodamente, os participantes respiravam através de um circuito fechado, a partir de um saco de borracha contendo uma mistura de gás de 5% de CO_2 e 95% de O_2 . O volume de gás no saco de re-inalação (4-5 l) foi estimado com base na capacidade vital medida anteriormente em cada doente. Os doentes respiravam o ar ambiente tranquilamente durante alguns minutos; em seguida, abríamos a válvula inspiratória e pedíamos aos doentes que respirassem dentro e fora do saco ao seu próprio ritmo. O teste de re-inalação era interrompido quando o participante não conseguisse continuar devido a dispneia, $P_{ET}CO_2 > 60$ mm Hg e/ou passados 4 minutos, de acordo com as recomendações.¹⁴ Após uma calibração adequada, durante o teste medimos con-

tinuamente o PCO_2 no final da expiração ($P_{ET}CO_2$) (Medisoft Hypaier) e o fluxo bucal utilizando um pneumotacógrafo (Medisoft Hypaier) e, com base nestes dados, calculámos a ventilação por minuto (VE), o volume corrente (VT) e a frequência respiratória (FR) (Medisoft Expair, Surenes, Bélgica). Solicitava-se ao doente que classificasse o nível de dispneia percebida em repouso e com ventilação máxima, recorrendo à escala de Borg.¹⁵

Análise estatística

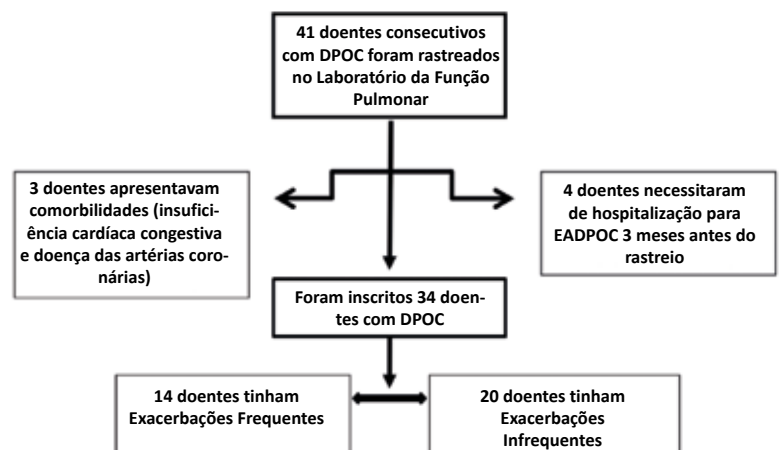
Uma vez que se tratava de um estudo piloto que visava explorar a nossa hipótese de trabalho, não calculámos formalmente um tamanho de amostra mínimo. Contudo, estudos similares publicados anteriormente investigaram um número similar de doentes.¹⁶ Os resultados são apresentados sob a forma de média±DP ou proporção. Utilizámos o teste de Kruskal-Wallis para comparar controlos, EF e EI, seguido de uma comparação *ad hoc* com todos os pares utilizando o teste U de Mann-Whitney com ajuste de Bonferroni para uma comparação múltipla. Utilizou-se o teste χ^2 para comparar variáveis categóricas. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ como sendo estatisticamente significativo. Os dados foram analisados com o SPSS V.20.0 (Chicago, Illinois, EUA).

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta o diagrama *consort* do estudo e o Quadro 1 apresenta as principais características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes que, por fim, foram incluídos na análise. A idade, a distribuição de sexos e o IMC eram similares nos doentes e nos controlos. A exposição ao tabaco acumulada era inferior nos controlos, mas os maços/ano e a proporção de fumadores atuais eram similares em EF e EI (Quadro 1). A proporção de doentes tratados com broncodilatadores de longa ação e/ou esteroides inalados era de um modo geral numericamente superior nos EF, mas as diferenças não eram estatisticamente significativas (Quadro 1). As comorbilidades mais frequentes identificadas em doentes com DPOC foram *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, osteoporose, refluxo gastroesofágico e doença vascular periférica.

Em média, os doentes com DPOC apresentavam limitação grave do fluxo aéreo, ao passo que, por definição, a espirometria dos controlos era normal (Quadro 1). Não se registaram diferenças estatisticamente significativas na gravidade da limitação do fluxo aéreo entre doentes EF e EI com DPOC, embora a distribuição das classificações de gravidade GOLD apresentasse geralmente um desvio para uma maior gravidade nos doentes com EF (Quadro 1). Em sintonia com esta constatação, os EF apresentavam geralmente mais hiperinsuflação pulmonar e encarceramento aéreo do que os EI, embora as diferenças não tenham alcançado uma significância estatística (Quadro 1). Os valores de gases no sangue arterial, DL_{CO} , PIM e PEM foram similares em EF e EI (Quadro 1).

Figura 1 Diagrama *consort* do estudo. EADPOC, exacerbação aguda na DPOC.



Quadro 1 Principais características demográficas, clínicas e funcionais dos participantes

	Controlos N=10	DPOC EF N=14	DPOC EI N=20
Características demográficas e clínicas			
Idade, anos	63±6	65±9	65±10
Homens, n (%)	8 (80%)	12 (86%)	17 (85%)
IMC, kg/m ²	29±4	27±5	27±7
Fumadores atuais, n (%)	0	4 (29%)	7 (35%)
Ex-fumadores, n (%)	4 (40%)	10 (71%)	13 (65%)
Exposição a tabaco acumulada (maços/ano)	25±11	52±25	55±34
LAMA, n (%)	-	14 (100%)	17 (85%)
LABA, n (%)	-	13 (93%)	16 (80%)
ICS, n (%)	-	13 (93%)	15 (75%)
Função pulmonar			
FEV ₁ /FVC, %	0,79±0,42	0,39±0,10	0,43±0,19
FEV ₁ , % prevista	100±14	39±13	45±16
GOLD II, n (%)	-	3 (21%)	10 (50%)
GOLD III, n (%)	-	6 (43%)	6 (30%)
GOLD IV, n (%)	-	5 (36%)	4 (20%)
CI, % prevista	-	64±12	61±12
CPT, % prevista	-	117±12	108±15
CI/CPT, %	-	0,55±0,12	0,57±0,13
CRF, % prevista	-	162±29	149±33
VR, % prevista	-	192±47	160±50
DLCO, % prevista	-	49±13	50±17
PaO ₂ , mm Hg	-	73,83±7,92	73,48±8,61
PaCO ₂ , mmHg	-	39,06±3,02	40,36±5,09
Função dos músculos respiratórios			
PIM, % prevista	89,60±24,79	72,60±25,47	68,83±23,45
PEM, % prevista	86,40±16,95	70,64±17,89	69,54±21,86

Os resultados são expressos em média±DP.

IMC, índice de massa corporal; DLCO, capacidade de difusão do monóxido de carbono numa só respiração; EF, exacerbação frequente; CRF, capacidade residual funcional; CI, capacidade inspiratória; ICS, corticosteroides inalados; EI, exacerbação infrequente; LABA, agonistas β₂ de longa ação; LAMA, antagonistas muscarínicos de longa ação; PEM, pressão expiratória máxima (embora não tenha sido medida em todos os indivíduos); PIM, pressão inspiratória máxima; VR, volume residual; CPT, capacidade pulmonar total.

No início do estudo (antes da re-inalação de CO₂), os valores de FR, VT, VE e P_{ET}CO₂ eram similares em todos os grupos (Quadro 2). O *score* de Borg foi numericamente superior nos doentes com DPOC face aos controlos, mas as diferenças não alcançaram significância estatística (Quadro 2). A P_{0,1} era superior à dos controlos em ambos os grupos de doentes com DPOC (p<0.001), em especial nos EF (p<0,01) (Quadro 2).

A duração do teste de re-inalação foi similar em todos os grupos (Quadro 3). Conforme representado graficamente na Figura 2, a resposta ventilatória ao CO₂ (ΔVE/P_{ET}CO₂) foi menor (p<0,01) em ambos os grupos de doentes com DPOC comparativamente com os controlos, sem que se registassem diferenças estatisticamente significativas entre EF e EI (p=0,08) (Quadro 3). Na re-inalação máxima, a FR era similar em todos os grupos (Quadro 3), mas os doentes com DPOC apresen-

tavam valores de VT e VE inferiores aos dos controlos (sem diferenças significativas entre EF e EI), apesar de um P_{ET}CO₂ superior (Quadro 3 e Figura 3). Os controlos alcançaram um patamar estável de VT, com valores de VE mais elevados do que os doentes com DPOC, mas não se registaram diferenças entre EF e EI (Figura 3). Como mostra a Figura 4, comparativamente com os controlos, o *score* de Borg na ventilação máxima (e ΔBorg relativamente ao início do estudo [Quadro 3]) foi significativamente superior nos EF, mas reduzido nos EI.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo confirmam a nossa hipótese de trabalho e demonstram que a percepção da dispneia durante a re-inalação de CO₂ é diferente em doentes com DPOC com EF (maior) e EI (menor).

Em sintonia com estudos anteriores,¹⁶⁻¹⁸ observámos que a resposta ventilatória à hipercápnia era menor (Figura 2) e que o valor de P_{0,1} em repouso aumentava (Quadro 2) em doentes com DPOC comparativamente com os controlos. Os nossos resultados estendem estes relatos anteriores, pela primeira vez, tanto quanto é do nosso conhecimento, aos doentes com EF e EI, cuja percepção da dispneia, conforme avaliada com o *score* de Borg na ventilação máxima (Figura 4) e com ΔBorg (Quadro 3), também foi significativamente diferente. O facto de esta percepção ser maior nos EF, mas reduzida nos EI comparativamente com os controlos (Quadro 2 e Figura 2) sugere mecanismos diferentes de funcionamento da percepção da dispneia em EF e EI.

Os mecanismos que subjazem à percepção da dispneia no ser humano envolvem uma complexa cadeia de acontecimentos que exige a integração cortical de vários sinais aferentes/eferentes animados pelo processamento afetivo.¹⁹⁻²¹ As alterações na mecânica pulmonar são um importante sinal aferente neste sistema.¹⁹⁻²¹ Embora as diferenças não tenham alcançado significância estatística, os doentes com EF apresentavam geralmente mais hiperinsuflação pulmonar e encarceramento aéreo em repouso (Quadro 1) e uma menor expansão do volume corrente durante a estimulação química (Quadro 2) do que os EI. Teoricamente, uma maior limitação mecânica e uma dissociação neuromecânica mais precoce durante a re-inalação de CO₂ poderão estar subjacentes a uma maior percepção da dispneia (Borg máximo e ΔBorg) dos EF (Figura 4). No entanto, três observações argumentam contra esta possibilidade. Em primeiro lugar, ambos os grupos foram cuidadosamente emparelhados no início do estudo com base nas variáveis idade, sexo e, em particular, função pulmonar, as quais não eram significativamente diferentes entre si (Quadro 1). Segundo, como mostra a Figura 3, a relação VT/VE durante a re-inalação não era diferente em EF e EI (embora claramente diferente em ambos os grupos comparativamente com os controlos, como se previa), o que sugere que uma hiperinsuflação dinâmica diferencial durante a re-inalação de CO₂ não constituía um mecanismo de

Quadro 2 Padrão respiratório, resposta ventilatória a CO₂, P_{0,1} e percepção da dispneia (escala de Borg) no início do estudo (antes da re-inalação)

	Controlos N=10	DPOC EF N=14	DPOC EI N=20	Valor de p EF vs. EI
Frequência respiratória, /min	14,60±3,97	16,60±3,48	15,75±4,61	0,5
Volume corrente, l	1,18±0,32	1,24±0,37	1,08±0,35	0,3
Ventilação por minuto (VE), l/min	16,79±4,70	19,78±3,61	16,50±4,58	0,1
Volume corrente/capacidade inspiratória, %	-	0,6±0,2	0,6±0,1	0,5
P _{ET} CO ₂ , mm Hg	46,15±3,11	49,23±4,35	50,73±6,42	0,2
P _{0,1} , cm H ₂ O	1,13±0,48	3,88±2,08*	2,15±1,20	<0,001
Score de Borg	0,20±0,42	0,82±1,03	0,97±1,97	0,3

Os resultados são expressos em média±DP.

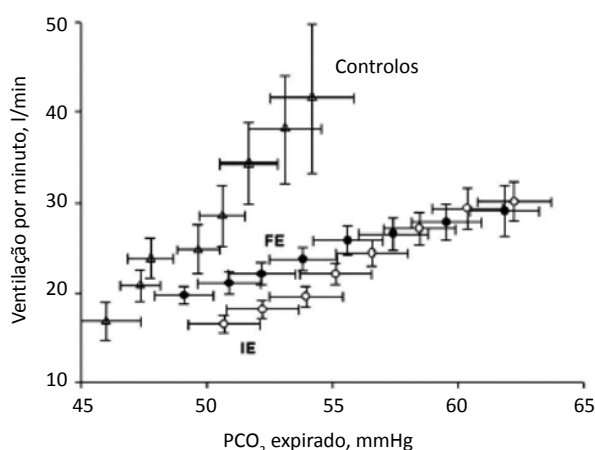
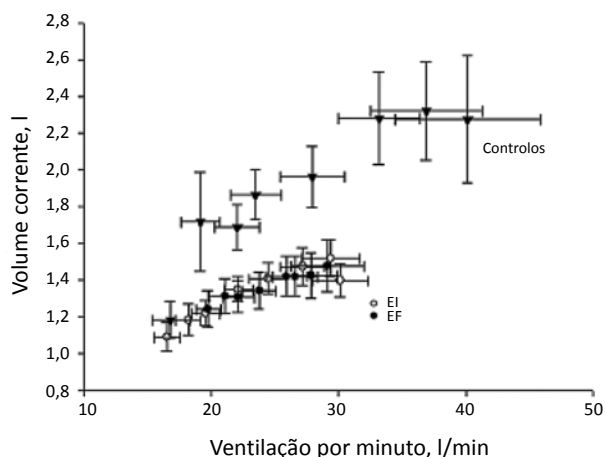
*p<0,05 vs. controlos.

EF, exacerbação frequente; EI, exacerbação infrequente; P_{ET}CO₂, pressão parcial de dióxido de carbono expirado; P_{0,1}, pressão bucal de oclusão 0,1 seg. após o início da inspiração.

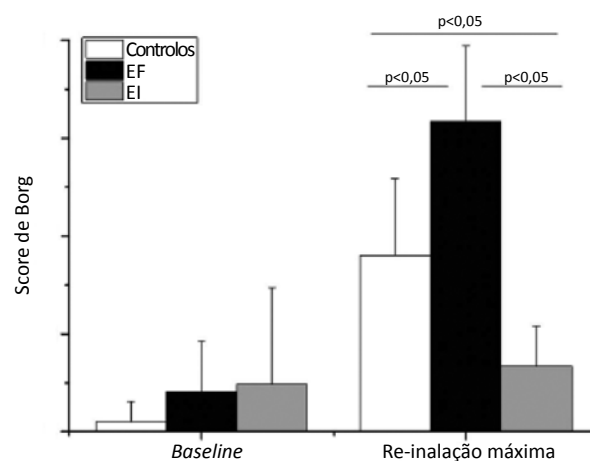
Quadro 3 Padrão respiratório, resposta ventilatória a CO_2 , $\text{P}_{0,1}$ e percepção da dispneia (escala de Borg) na re-inalação máxima

Duração do teste, min	3,76±0,27	3,80±0,38	3,95±0,47	0,3
Frequência respiratória, /min	18,48±5,95	21,57±5,35	21,32±4,31	0,2
Volume corrente, l	2,29±0,98	1,38±0,42*	1,43±0,41*	0,02
Δ Volume corrente (vs. baseline), l	1,11±0,76	0,14±0,36*	0,34±0,39*	<0,005
Ventilação por minuto (V_E), l/min	40,13±18,11	28,63±7,95	30,48±10,13	0,3
ΔVE (vs. baseline), l/min	23,34±18,22	8,85±6,58*	13,98±10,16	<0,05
$\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$, mm Hg	54,53±4,31	61,11±5,30	62,49±6,71*	<0,01
$\Delta \text{VE}/\Delta \text{PetCO}_2$	2,78±1,29	0,75±0,56*	1,25±0,94*	<0,001
Score de Borg	3,6±1,57	6,35±1,54*	2,32±1,94*	<0,001
Δ Borg (vs. baseline)	3,40±1,50	5,53±1,42*	1,35±0,82	<0,001

Os resultados são expressos em média±DP.

* $p < 0,05$ vs. controles. $\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2$, pressão parcial de dióxido de carbono expirado; $\text{P}_{0,1}$, pressão bucal de oclusão 0,1 seg. após o início da inspiração.**Figura 2** Resposta ventilatória hiperóxica a hipercápnia (média±EPM) nos controles e nos doentes com DPOC com exacerbação frequente (EF) e exacerbação infrequente (EI). Para uma explicação mais detalhada, consultar o texto.**Figura 3** Relação entre a ventilação por minuto e o volume corrente durante a re-inalação de CO_2 (média±EPM) nos controles e nos doentes com DPOC com exacerbação frequente (EF) e exacerbação infrequente (EI). Para uma explicação mais detalhada, consultar o texto.

funcionamento fundamental e subjacente à diferença observada na percepção da dispneia em EF e EI (Figura 4). Por fim, como mostra a Figura 2, o aumento da percepção da dispneia nos EF comparativamente com os controles não foi a única constatação; a verdade é que também era menor nos EI comparativamente com os controles. É assim corroborada a possibilidade de uma diferença central da percepção da dispneia nestes dois grupos de doentes com DPOC. Por um lado, poderá esperar-se que os doentes com uma percepção excessiva venham a sofrer uma maior dispneia relacionada com a atividade e que sejam

**Figura 4** Valores médios (±DP) do score de Borg no início do estudo (antes da re-inalação) e na re-inalação máxima em controles, doentes com exacerbação frequente (EF) e exacerbação infrequente (EI). Para uma explicação mais detalhada, consultar o texto.

mais propensos a acontecimentos do tipo EADPOC (i.e. EF). Por outro lado, é menos provável que os indivíduos com uma reduzida percepção venham a procurar assistência imediata (i.e. EI), pelo que contribuem para a patogénese das chamadas «exacerbações não notificadas». Foi anteriormente notificada em doentes asmáticos uma percepção deficiente dos sintomas.^{23 24} Adicionalmente, conforme publicado recentemente, o envolvimento do cérebro é importante na percepção da dispneia, através de muitos circuitos diferentes.²⁵⁻²⁷

A $\text{P}_{0,1}$ é a pressão gerada nos primeiros 100 ms de inspiração contra a via aérea fechada.¹⁴ Trata-se de uma estimativa bruta da regulação respiratória central.¹⁴ Em sintonia com notificações anteriores,¹⁶ observámos igualmente que os valores de $\text{P}_{0,1}$ no início do estudo (antes da re-inalação) eram significativamente superiores em ambos os grupos de doentes com DPOC face aos controles, mas, o que é interessante, observámos também que eram superiores ($p < 0,01$) nos EF face aos EI (Quadro 2). Isto sugere uma maior regulação respiratória neural nos EF comparativamente com os controles e os EI. No contexto de anomalias similares ao nível da espirometria e da troca de gases em EF e EI, a $\text{P}_{0,1}$ superior nos EF aponta uma vez mais para possíveis diferenças no controlo respiratório ou no processamento sensoriais do desconforto respiratório percebido, entre os dois grupos de doentes com DPOC.^{20 21}

Está bem estabelecido que os doentes com DPOC poderão apresentar valores de PIM-PEM diferentes face aos controles, por diversos motivos (hiperinflação pulmonar, malnutrição, hipóxia, etc.). De modo correspondente, observámos uma tendência para valores inferiores em ambos os grupos de DPOC (Quadro 1), mas as diferenças não eram estatisticamente significativas, pelo que não nos parece que possam explicar os nossos resultados.

O nosso estudo apresenta algumas limitações que merecem referência. Primeiro, inclui um número relativamente reduzido de indivíduos, pelo que tem de ser replicado noutras populações. Segundo, todos os doentes incluídos no estudo eram de origem caucasiana, pelo que o nosso resultado não poderá ser extrapolado diretamente para outras etnias. Terceiro, os doentes incluídos no estudo eram sobretudo do sexo masculino e nenhum apresentava hipercápnia crónica significativa no início do estudo (PaCO_2 39,85 mm Hg). Por fim, verifica-se uma tendência para um agravamento da função pulmonar, mais indivíduos em estágios GOLD mais elevados e mais encarceramento de gás entre os grupos EF e EI. Dado que a amostra é reduzida, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Contudo, caso se obtivesse uma amostra de maior dimensão, estas diferenças poderiam efetivamente ganhar relevância estatística.

Em suma, o nosso estudo demonstra que os doentes com DPOC com EF e EI apresentam uma regulação inspiratória neural em repouso diferente e respostas de percepção diferentes à estimulação química, apesar de apresentarem anomalias similares na mecânica respiratória e na troca de gases pulmonares. Estas diferenças na percepção da intensidade da dispneia perante um estímulo normalizado poderão ter implicações clínicas importantes, já que abrem a possibilidade de potenciais intervenções terapêuticas nas vias de sinalização que controlam a percepção da dispneia, de modo a melhorar a qualidade de vida dos doentes com DPOC. Reconhecemos contudo que tal exige uma investigação mais aprofundada dos substratos corticais da percepção da dispneia.

Afiliações dos autores

¹Servei de Pneumologia, Institut Clínic Respiratori, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

²Department of Medical and Surgical Sciences, Institute of Respiratory Disease, University of Foggia, Foggia, Italy

³Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica, Hospital Clínic, Barcelona, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Spain

⁵Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Pulmonary Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁷Respiratory Investigation Unit and Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canada

Agradecimentos Os autores agradecem aos pacientes participantes e à sua vontade de contribuir para a pesquisa médica.

Contribuições GS, IB e EA contribuíram igualmente para o artigo. AA realizou a concepção e o design. Trabalho de campo: GS, IB, EA, FB, CG. Análise e interpretação: todos. Elaboração: o conteúdo intelectual do manuscrito foi elaborado por todos.

Financiamento A Universidade de Foggia apoiou GS durante a sua bolsa no Hospital Clínic, Barcelona (Espanha).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética Ethics Comité de ética do Hospital Clínic, Universitat de Barcelona (protocolo HCP/14/329).

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

REFERÊNCIAS

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
- Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015;45:879–905.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–38.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(Suppl 2):398S–401S.
- Scioscia G, Blanco I, Burgos F, et al. Breathlessness perception in COPD: Relationship with Exacerbation Frequency. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191: A2535.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511–22.
- 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.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. References values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998;11:1354–62.
- Roca J, Burgos F, Barberà JA, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998;92:454–60.
- Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, et al. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) prediction equations for a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1026–32.
- ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:518–624.
- Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177:71–9.
- Clausen JL. Pulmonary function testing. Guidelines and controversies. Equipment, methods and normal values. 1st edn. Orlando: Grune & Stratton, Inc., 1984:1–338.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–81.
- Marin JM, Montes de OM, Rassulo J, et al. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999;115:1293–300.
- Altose MD, McCauley WC, Kelsen SG, et al. Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J Clin Invest* 1977;59:500–7.
- Montes de Oca M, Celli BR. Mouth occlusion pressure, CO₂ response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998;12:666–71.
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, et al. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:109–15.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society Statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–52.
- Lavolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014;43:1750–62.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608–13.
- Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, et al. Asthma patients' perception of their ability to influence disease control and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:378–84.
- Davis SQ, Permutt Z, Permutt S, et al. Perception of airflow obstruction in patients hospitalized for acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:455–61.
- Herigstad M, Hayen A, Evans E, et al. Dyspnea-related cues engage the prefrontal cortex: evidence from functional brain imaging in COPD. *Chest* 2015;148:953–61.
- Yu L, De Mazancourt M, Hess A, et al. Functional connectivity and information flow of the respiratory neural network in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Brain Mapp* 2016;37:2736–54.
- Gifford AH, Mahler DA, Waterman LA, et al. Neuromodulatory effect of endogenous opioids on the intensity and unpleasantness of breathlessness during resistive load breathing in COPD. *COPD* 2011;8:160–6.

9ª CONFERÊNCIA MUNDIAL
IPCRCG
Porto, Portugal
31 maio - 2 junho 2018

**SAÚDE RESPIRATÓRIA -
Acrescentar Valor num Mundo
com Recursos Limitados**

*Alcançar um alto valor para os pacientes, sendo valor definido como
"os resultados de saúde alcançados por dólar gasto", deve-se tornar a
principal meta da prestação de cuidados de saúde.
Michael Porter, NEJM 2010*

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

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

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

Inscrição e submissão de resumos abre **setembro 2017**
mais informação
www.theipcrg.org

IPCRCG
Primary Care Respiratory Group

Em colaboração com
GRESF Portugal GRESF Brasil GRAP Espanha GRAP Chile

ARTIGO ORIGINAL

Programa abrangente de cuidados a doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica: um ensaio aleatorizado controlado

Fanny W S Ko,¹ N K Cheung,² Timothy H Rainer,² Christopher Lum,³ Ivor Wong,⁴ David S C Hui¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208396>).

¹Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories, Hong Kong

²Accident and Emergency Department, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong

³Department of Medicine, Shatin Hospital, Hong Kong, Hong Kong

⁴Physiotherapy Department, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Hong Kong

Correspondência para

Professor David S C Hui, Department of Medicine and Therapeutics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, 30-32 Ngan Shing Street, Shatin, New Territories, Hong Kong; dschui@cuhk.edu.hk

Recebido a 25 de janeiro de 2016
Revisto a 9 de maio de 2016
Aceite a 13 de junho de 2016
Publicado primeiro online a 28 de julho de 2016

RESUMO

Contexto Não foram realizados ensaios aleatorizados controlados que avaliem especificamente o efeito de um programa abrangente com contributos multidisciplinares sobre doentes que tenham recebido recentemente alta hospitalar após tratamento de uma exacerbação aguda da DPOC (EADPOC). A finalidade deste estudo foi a de avaliar se um programa abrangente de cuidados reduziria as re-hospitalizações e a duração do internamento (DI) em doentes com DPOC.

Métodos Doentes com alta hospitalar após um episódio de EADPOC foram aleatorizados para um grupo de intervenção (GI) ou para um grupo de cuidados habituais (CH). O GI foi alvo de um plano de cuidados abrangente e individualizado, que incluía a educação por um enfermeiro de pneumologia, o apoio de um fisioterapeuta para reabilitação pulmonar, telefonemas a cada 3 meses por um enfermeiro desta área ao longo de 1 ano e acompanhamento numa clínica de pneumologia com um pneumologista, a cada 3 meses, durante 1 ano. Os doentes do CH foram geridos segundo as práticas *standard*. O *endpoint* primário era a taxa de re-hospitalização após 12 meses.

Resultados Foram recrutados 180 doentes (GI, N=90; CH, N=90; média±DP idade 74,7±8,2 anos, 172 (95,6%) homens; média±DP FEV₁ 45,4±16,6% prevista). Após 12 meses, o risco relativo ajustado de re-hospitalização era de 0,668 (IC 95% 0,449 a 0,995, p=0,047) para o GI comparativamente com o CH. Após 12 meses, o GI apresentava uma menor DI (4,59±7,16 vs. 8,86±10,24 dias, p≤0,001), uma maior melhoria na classificação média na Escala para a Dispneia Modificada do *Medical Research Council* (−0,1±0,6 vs. 0,2±0,6, p=0,003) e no score do Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória (−6,9±15,3 vs. −0,1±13,8, p=0,003) comparativamente com o CH.

Conclusões Um programa abrangente para a DPOC pode reduzir as re-hospitalizações na DPOC e a DI, além de melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes.

Número de registo do ensaio NCT 01108835, Resultados.

INTRODUÇÃO

A DPOC é uma doença frequente em todo o mundo¹⁻³, com uma morbilidade significativa, envolvendo a utilização intensiva de recursos de saúde. A prevalência da DPOC variava entre 11,4% e 26,1% num estudo realizado em várias cidades que analisava a população por espirometria.¹ Em 2005, a DPOC era a segunda causa respiratória de hospitalização e internamento em

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Não foram realizados ensaios controlados aleatorizados que avaliem especificamente o efeito de um programa abrangente com contributos multidisciplinares sobre doentes que receberam alta hospitalar após o tratamento de uma exacerbação aguda da DPOC (EADPOC), embora alguns dados disponíveis sugiram que um programa de reabilitação pós-EADPOC e a autogestão podem ajudar a reduzir as exacerbações e a melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Que conclusão foi alcançada?

► Um programa abrangente para a DPOC em doentes que acabaram de receber alta de um episódio de EADPOC pode reduzir as re-hospitalizações na DPOC e a duração do internamento, além de melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes.

Porque vale a pena ler este artigo?

► A EADPOC envolve uma taxa de morbilidade significativa. Para os doentes de alto risco internados devido a EADPOC, é importante procurar formas de reduzir a recorrência de internamentos.

Hong Kong.⁴ Em pessoas com >75 anos de idade, a taxa de hospitalização devido a DPOC alcançava 2225/100 000.⁴ O custo dos internamentos é substancial e é a maior fonte de despesa no que toca aos doentes com DPOC.⁵ Estudos anteriores^{6,7} demonstraram que a função pulmonar e a qualidade de vida (QdV) são prejudicadas por exacerbações frequentes da DPOC. É por conseguinte importante desenvolver estratégias de prevenção da exacerbação aguda da DPOC (EADPOC) para melhorar a QdV e reduzir a carga económica deste grupo de doentes sobre a sociedade.

Os investigadores empreenderam esforços consideráveis para avaliar se diversos programas de gestão de doentes com DPOC podem melhorar a sua QdV e reduzir as re-hospitalizações em

Para citar: Ko FWS, Cheung NK, Rainer TH, et al Thorax 2017;72:122-128.

diversos países. Estas intervenções, incluindo os cuidados para a DPOC administrados em casa por um enfermeiro,⁸⁻¹⁰ os planos de autogestão específicos da doença,¹¹⁻¹² a implementação do modelo de cuidados crónicos¹³ e visitas a casa por profissionais de saúde respiratória¹⁴⁻¹⁶ apresentaram graus variáveis de êxito. Uma meta-análise recente de 26 ensaios com diferentes concepções de programas, em vários contextos de prestação de cuidados de saúde, e com um período de acompanhamento de 3 a 24 meses, havia sugerido que os programas integrados de gestão da doença melhoravam a QdV específica da doença e a capacidade de exercício, a par de reduzir as hospitalizações e os dias de internamento por pessoa.¹⁷ Tanto quanto é do nosso conhecimento, não foi efetuado nenhum ensaio aleatorizado controlado (EAC) que avaliasse especificamente os efeitos de um programa abrangente com contributos multidisciplinares sobre doentes que receberam recentemente alta do hospital após tratamento de uma EADPOC, embora existam dados que sugiram que um programa de reabilitação pós-EADPOC e um programa de autogestão podem ajudar a reduzir as exacerbações e melhorar a QdV destes doentes.¹⁸⁻¹⁹ Comunicámos recentemente que os doentes submetidos a um programa abrangente de cuidados para a DPOC durante 16 semanas tiveram menos hospitalizações 1 ano após o programa comparativamente com 1 ano antes do programa.²⁰ Comunicamos agora os resultados de um EAC que avaliou se um programa abrangente composto por contributos multidisciplinares de médicos, enfermeiros de pneumologia e fisioterapeutas que prestaram um plano de cuidados individualizados a cada indivíduo reduziria a taxa de re-hospitalização de doentes com DPOC acabados de receber alta após tratamento de um episódio de EADPOC.

MÉTODOS

Foram rastreados para este estudo doentes internados com EADPOC no *Prince of Wales Hospital*, um hospital terciário ligado à universidade. O período de recrutamento foi de junho de 2010 a junho de 2012. Considerava-se estarmos na presença de uma EADPOC quando um doente com DPOC subjacente³ se apresentava com pelo menos dois sintomas principais (dispneia elevada, elevada purulência da expectoração, elevado volume de expectoração) ou um sintoma principal e um secundário (corrimento/congestão nasal, sibilância, dor de garganta, tosse) durante pelo menos dois dias consecutivos.⁶⁻²¹ Os critérios de exclusão foram os seguintes: idade <40 anos; diagnóstico de asma; doenças pulmonares crónicas que não a DPOC (ex. pneumoconiose, fibrose pulmonar); doenças muito graves que afetariam a capacidade de o doente participar neste estudo (ex. malignidade terminal) e incapacidade de fornecer o consentimento informado. Os doentes foram convidados a regressar à nossa clínica de investigação para a avaliação de início de estudo cerca de 3-4 meses após a alta hospitalar. O estudo foi aprovado pela Comissão Conjunta de Ética em Investigação Clínica da Universidade Chinesa de Hong Kong e do Grupo Hospitalar Este dos Novos Territórios (CREC 2008.442-T). O estudo foi registado em ClinicalTrials.gov (NCT 01108835). Obteve-se o consentimento informado por escrito de cada indivíduo.

Os doentes foram aleatorizados para um grupo de intervenção (GI) ou para um grupo de controlo (grupo de cuidados habituais [CH]).

Grupo de intervenção

Baseline

Os doentes foram entrevistados por um enfermeiro de pneumologia e receberam informações em duas sessões de 1 hora (sessões de informação individual, incluindo sobre a anatomia e a fisiologia do sistema respiratório, fisiopatologia da DPOC, cessação tabágica, técnica de utilização dos medicamentos, controlo da dispneia, nutrição, autogestão e competências de redução das

exacerbações, lidar com sofrimento psicológico e técnicas de relaxamento, apoio social e na comunidade e, se adequado, conhecimentos sobre oxigenoterapia a longo prazo). Todos os doentes foram além disso avaliados por um fisioterapeuta, o qual lhes forneceu informações sobre os benefícios do exercício físico e estratégias, técnicas de respiração e de eliminação da expectoração, bem como técnicas de conservação da energia. O fisioterapeuta forneceu a cada doente um programa de treino físico individualizado que deveria ser realizado em casa ou uma breve sessão de reabilitação pulmonar em ambulatório (RP). Os doentes foram avaliados por um pneumologista, o qual ajustou a respetiva medicação e fez uma gestão da sua DPOC de acordo com *guidelines* internacionais.³ Adicionalmente, foi fornecido aos doentes um número de telefone de contacto para solicitarem aconselhamento junto do nosso enfermeiro de pneumologia, durante o horário de atendimento, caso surgisse alguma apreensão relativamente à doença. Fora do horário de atendimento, as questões colocadas eram gravadas no atendedor de chamadas e no dia útil seguinte o enfermeiro devolvia a chamada. Poderiam tomar-se providências no sentido de o doente ter uma consulta com um pneumologista em ambulatório, se se revelasse necessário.

Intervenção subsequente

Os doentes foram contactados telefonicamente a cada 3 meses por um enfermeiro de pneumologia, durante o período de 1 ano, a fim de avaliar o seu estado de saúde e responder a eventuais dúvidas. Os doentes foram além disso acompanhados na clínica de investigação pneumológica, por um pneumologista, de 3 em 3 meses e durante 1 ano.

O ficheiro suplementar *online* disponibiliza mais informações sobre as intervenções.

Grupo dos cuidados habituais

O grupo de controlo foi gerido mediante aplicação dos cuidados habituais. O médico assistente determinava a medicação do doente e efetuava o acompanhamento segundo as práticas *standard* (ex. acompanhamento contínuo pelo médico original do doente/consulta na clínica), sendo aplicada uma avaliação no início do estudo e outra após 12 meses.

Aleatorização

O método de aleatorização encontra-se descrito no ficheiro suplementar *online*.

Avaliações

O plano de avaliação era idêntico para os grupos de intervenção e de controlo. No início do estudo, foram recolhidos dados demográficos sobre os doentes. A função pulmonar (pré e pós-broncodilatador) foi determinada segundo as normas da Sociedade Torácica Americana (ATS, *American Thoracic Society*) e da Sociedade Respiratória Europeia (ERS, *European Respiratory Society*).²² Os valores de espirometria previstos atualizados para os Chineses de Hong Kong foram utilizados para calcular a função pulmonar prevista.²³ Foram aplicados a Escala para a Dispneia Modificada do *Medical Research Council* (MMRC),²⁴ o teste de marcha de 6 minutos²⁵ e o Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória (SGRQ)²⁶, no início do estudo e após 12 meses.

As hospitalizações subsequentes e a mortalidade foram registadas após a avaliação de início de estudo e durante um período de 12 meses. Foram registadas as exacerbações que exigiram tratamento com um curso de esteróides orais ou antibióticos, consultas no serviço de urgência e hospitalizações. As informações foram obtidas junto dos doentes, mediante confirmação nos respetivos processos clínicos. Os familiares imediatos eram contactados telefonicamente para verificação caso o doente não regressasse para acompanhamento, a fim de verificar se havia falecido.

Dada a natureza da intervenção, tratou-se de um estudo aberto para os doentes e terapeutas, mas o assistente de investigação que realizava os testes à função pulmonar, os testes de marcha e os questionários não estava envolvido na prestação de cuidados aos doentes nem conhecia o processo de aleatorização.

Evoluções clínicas

O *endpoint* primário era a taxa de re-hospitalização após 1 ano. Os *endpoints* secundários eram QdV, mortalidade, função pulmonar e capacidade de exercício após 1 ano.

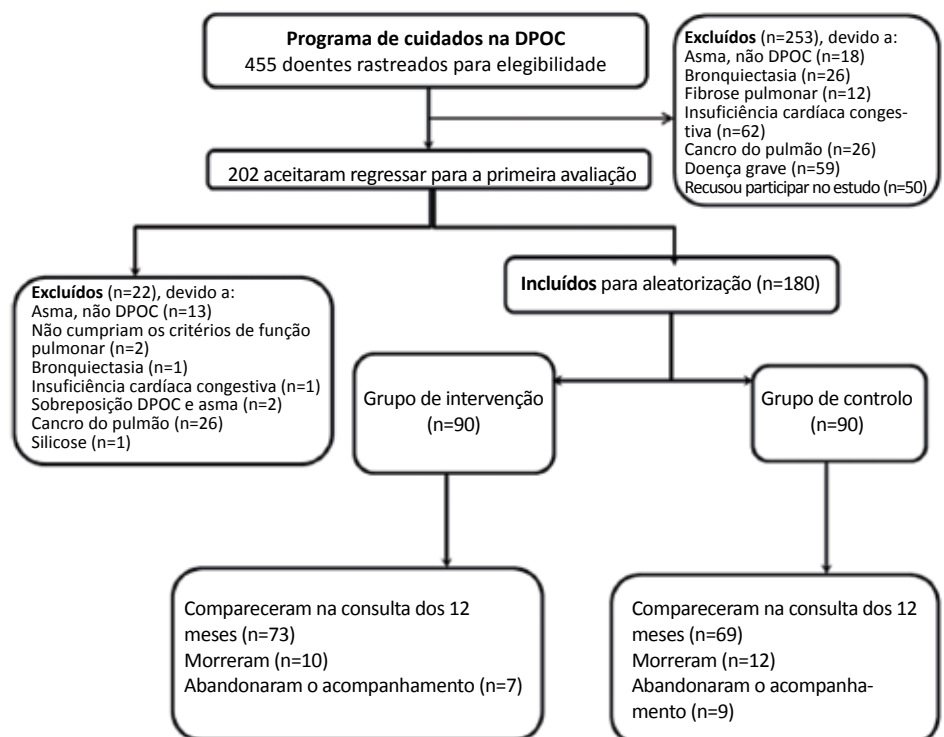
Análise estatística

O ficheiro suplementar *online* inclui informações sobre o cálculo do tamanho da amostra. Os dados foram analisados com o SPSS V.21.0 e as análises foram realizadas segundo o princípio de intenção de tratar. As hospitalizações são apresentadas sob a forma de taxa de incidentes (re-hospitalizações médias por pessoa, por ano). Utilizou-se uma regressão binomial negativa para comparar o risco relativo (RR) de re-hospitalizações entre grupos, com ajuste das características no início do estudo (idade, sexo, duração do internamento na hospitalização de recrutamento, teste de marcha de 6 minutos, FEV₁ % pós-broncodilatador prevista e número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao recrutamento). Realizaram-se comparações das diferenças no início do estudo e após 12 meses entre os grupos de intervenção e controlo quanto a re-hospitalizações, QdV, função pulmonar e capacidades de exercício, utilizando o teste U de Mann-Whitney. Os valores no início do estudo para os indivíduos que morreram antes do *endpoint* aos 12 meses ou que recusaram regressar ao acompanhamento foram mantidos nas análises. Realizou-se a análise da sobrevivência com o modelo de riscos proporcionais de Cox e o teste *log rank*. Os dados são apresentados como média±DP, número (%) ou mediana (IQR), e $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

No total, 180 indivíduos cumpriam os critérios de inclusão e foram aleatorizados para este estudo. A Figura 1 mostra o fluxo dos doentes. Noventa indivíduos foram aleatorizados para o GI e 90 para o CH. Após 12 meses, 73 e 69 indivíduos regressaram para avaliação na nossa clínica de investigação. Após 12 meses, haviam morrido 10 e 12 indivíduos dos grupos GI e CH, respetivamente.

Figura 1 Fluxo de indivíduos.



O Quadro 1 mostra os dados demográficos dos doentes. Não se registou qualquer diferença nas características demográficas entre GI e CH. A FEV₁ % média±DP prevista do GI e do CH era de 46,7±18,3 e 44,2±14,7% ($p=0,324$), respetivamente, e a maioria dos indivíduos apresentava uma função pulmonar de doença pulmonar obstrutiva global (GOLD)³ de estágio II ou III por espirometria. No GI, apenas 64 indivíduos (71,1%) frequentavam as sessões de fisioterapia e o número médio de sessões frequentadas foi de 4,1±5,4 (mediana 1, IQR 6).

O Quadro 2 mostra a re-hospitalização dos indivíduos, apresentada como taxa de incidência (re-hospitalizações médias por pessoa/tempo) e duração de internamento dos doentes no acompanhamento aos 12 meses. No GI, 22 (24,4%), 10 (11,1%) e 12 (13,3%) doentes haviam sido re-hospitalizados devido a EADPOC 1, 2 e 3 vezes, respetivamente, aos 12 meses, ao passo que, no CH, 20 (22,2%), 18 (20%) e 25 (27,8%) haviam sido re-hospitalizados 1, 2 e 3 vezes, respetivamente, aos 12 meses. Após 12 meses, o GI apresentava uma RR de re-hospitalização inferior e uma menor duração do internamento para EADPOC do que o CH. A taxa de incidentes de re-hospitalização para GI e CH foi de 1,24 e 1,85, respetivamente, com uma RR ajustada de re-hospitalização de 0,668 (IC 95% 0,449 a 0,995, $p=0,047$) para o GI comparativamente com o CH (a RR de re-hospitalização não ajustada era de 0,651 [IC 95% 0,442 a 0,959, $p=0,030$]). A Figura 2 apresenta uma curva de Kaplan-Meier da primeira re-hospitalização dos doentes devido a EADPOC. Os indivíduos do GI apresentavam um período significativamente mais longo entre a re-hospitalização e o recrutamento do que os do CH (valor de p do teste *log-rank*=0,003). Recorrendo ao modelo de riscos proporcionais de Cox, determinámos que a HR de re-hospitalização para EADPOC comparativamente com o CH era de 0,565 (IC 95% 0,384 a 0,832, $p=0,004$).

A medicação de muitos doentes foi ajustada em consultas médicas posteriores durante o período do estudo. Registámos os medicamentos que os doentes estavam a tomar durante o último acompanhamento (acompanhamento aos 12 meses; para os doentes que haviam morrido ou perdidos no acompanhamento, utilizámos os dados do último acompanhamento do período do estudo). No GI, 63 (70,0%) indivíduos estavam a ser tratados com um agonista β de longa ação (LABA) no último acompanhamento. Quando os indivíduos tratados com LABA no final do estudo foram comparados com os indivíduos que

Quadro 1 Características demográficas dos doentes

Característica	Grupo de intervenção (n=90)	Grupo de cuidados habituais (n=90)
Idade (anos)	74,9±7,9	74,6±8,6
Sexo (masculino)	85 (94,4)	87 (96,7)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	20,97±3,87	21,36±4,34
Espirometria (pós-broncodilatador)		
FEV ₁ (l)	0,96±0,38	0,92±0,35
FVC (l)	2,02±0,63	1,98±0,62
FEV ₁ % prevista normal	46,7±18,3	44,2±14,7
FVC % prevista normal	70,5±19,6	68,7±16,9
Rácio FEV ₁ /FVC	47,4±11,3	46,9±11,6
Estádio GOLD		
I	1 (1,1)	2 (2,2)
II	36 (40)	28 (31,1)
III	36 (40)	45 (50)
IV	17 (18,9)	15 (16,7)
Teste de marcha de 6 minutos (m)	282±106	263±103
Questionário do Hospital St. George na Doença Respiratória		
Sintomas	55,9±19,6	59,9±19,8
Atividades	59,3±25,4	55,2±27,2
Impactos	36,8±21,1	36,7±20,8
Total	46,8±20,2	46,2±19,8
Número de exacerbações nos últimos 12 meses	1,03±1,67	1,38±1,58
Vacinação da gripe nos últimos 12 meses	46 (51,1)	49 (54,4)
Tratado com oxigênio a longo prazo em casa	8 (8,9)	12 (13,3)
Fuma?		
Fuma atualmente	13 (14,4)	22 (24,4)
Ex-fumador	77 (85,6)	68 (75,6)
UMA (unidades maço ano)	47,5±27,1	53±28,9
Índice de Charlson	1,5±0,8	1,6±0,8
MMRC	2±0,8	2,1±0,8
Medicamentos		
LABA	22 (24,4)	21 (23,3)
LAMA	6 (6,7)	5 (5,6)
CEI	63 (70)	63 (70)
Teofilina	23 (25,6)	25 (27,8)
Comorbidade		
Hipertensão	31 (34,4)	37 (41,1)
Diabetes mellitus	6 (6,7)	14 (15,6)
Hiperlipidemia	7 (7,8)	13 (14,4)
Doença cardíaca isquêmica	9 (10,0)	8 (8,9)
Insuficiência cardíaca	8 (8,9)	7 (7,8)
TB pulmonar antiga	14 (15,6)	15 (16,7)

Os dados são apresentados como média±DP ou número (%).

GOLD, doença pulmonar obstrutiva global; ICS, corticosteroide inalado; LABA, agonista χ de longa ação; LAMA, antagonista muscarínico de longa ação (agente anticolinérgico); MMRC, Escala para a Dispneia Modificada do Medical Research Council.

não estavam a ser tratados com LABA, a RR ajustada de re-hospitalização devido a EADPOC aos 12 meses era de 1,284 (IC 95% 0,602 a 2,741, $p=0,518$). No que toca à utilização de antagonistas antimuscarínicos de longa ação (LAMA), 64 (71,1%) indivíduos estavam a ser tratados com LAMA no último acompanhamento do GI. Os indivíduos tratados com LAMA no final do estudo apresentavam uma RR ajustada de re-hospitalização de 0,803 (IC 95% 0,412 a 1,566, $p=0,520$) comparativamente com os doentes que não estavam a ser tratados com LAMA no GI.

Para todos os indivíduos do GI, caso não tivessem a possibilidade de regressar para fisioterapia supervisionada, eram-lhes fornecidas instruções no sentido de cumprirem um programa de exercício em casa (ver ficheiro suplementar *online* para mais pormenores sobre o treino). Se considerarmos os que regressaram pelo menos quatro vezes (número médio de comparências daqueles que regressaram para treino) para realização de fisioterapia, para obtermos algum tipo de RP supervisionada em ambulatório, não se registou qualquer diferença na RR ajus-

tada de re-hospitalizações devido a EADPOC nos doentes com fisioterapia supervisionada em ambulatório ($n=30$) comparativamente com aqueles que praticavam exercício em casa ($n=60$) (RR ajustada 0,562 [IC 95% 0,273 a 1,156, $p=0,117$]).

O Quadro 3 apresenta a variação dos indivíduos entre o início do estudo e o seguimento aos 12 meses ao nível da função pulmonar, do teste de marcha de 6 minutos, do *score* MMRC e do *score* SGRQ. Não se registou uma grande melhoria face ao início do estudo, tanto no GI como no CH aos 12 meses e os dois grupos não revelaram qualquer diferença significativa na variação da função pulmonar aos 12 meses comparativamente com o início do estudo. Foi idêntica a observação no teste de marcha de 6 minutos (diferença $-10,0\pm61,2$ no GI vs. $-22,5\pm71,4$ m no CH, $p=0,233$). Verificou-se uma melhoria no *score* MMRC aos 12 meses ao comparar o GI com o CH ($-0,1\pm0,6$ vs. $0,2\pm0,6$, $p=0,003$). No *score* SGRQ, registou-se uma melhoria no domínio dos sintomas ($-10,2\pm22,5$ vs. $-3,2\pm21,3$, $p=0,045$), no domínio da atividade ($-6,2\pm18,0$ vs. $3,6\pm19,4$, $p\leq0,001$) e no *score* total ($-6,9\pm15,3$ vs. $-0,1\pm13,8$, $p=0,003$) aos 12 meses comparativamente com o início do estudo, mas não no domínio dos impactos ($-6,2\pm17,4$ vs. $-1,1\pm16,6$, $p=0,075$). Não se registou igualmente qualquer alteração na prevalência de tabagismo no GI no início do estudo e após 12 meses.

DISCUSSÃO

Este EAC demonstrou que, num grupo de doentes recentemente hospitalizados devido a EADPOC, um plano de cuidados abrangente e individualizado poderia diminuir a taxa de re-hospitalização e a duração do internamento após 1 ano de acompanhamento, comparativamente com os indivíduos que recebem os cuidados habituais. Além do mais, o *score* para a dispneia, o MMRC, foi melhor após 12 meses no GI comparativamente com o CH. Adicionalmente, a QdV dos indivíduos após 12 meses melhorou e o *score* SGRQ total no GI apresentava uma média de $-6,9$ pontos, um *score* superior ao ponto de corte de 4 pontos para obtenção de uma significância clínica mínima.²⁷

Os nossos enfermeiros de pneumologia deram formação sobre a DPOC e telefonaram aos doentes a cada 3 meses para responder às suas dúvidas e verificar o seu estado de saúde. Tínhamos oferecido aos doentes algumas competências de autogestão, inclusive como utilizar a medicação e como lidar com os sintomas, a dispneia e o sofrimento psicológico. Não fornecemos no entanto qualquer plano de ação escrito nem um «kit de crise», como esteroides orais e antibióticos para autotratamento das exacerbações. Uma Revisão de *Cochrane* recente determinou que as intervenções de autogestão (na ausência de exercício supervisionado e efetivo) em doentes com DPOC estavam associadas a uma melhor QdV relacionada com a saúde, conforme medida pelo SGRQ, uma redução das hospitalizações relacionadas com problemas respiratórios e por qualquer causa, e uma melhoria da dispneia conforme medida pela MMRC. Contudo, a heterogeneidade entre intervenções, populações de estudo, tempo de acompanhamento e medidas da evolução clínica dificulta uma formulação clara de recomendações no que toca à forma mais eficaz e ao teor da autogestão na DPOC.¹⁹ Nesta Revisão de *Cochrane*, apenas um²⁸ dos 23 estudos envolvia doentes imediatamente após uma EADPOC. Outra revisão sistemática que examinou os efeitos apenas da autogestão quando realizada durante a hospitalização devido a EADPOC ou no espaço de 1 mês após a alta hospitalar não determinou quaisquer efeitos sobre a taxa de mortalidade, os sintomas de depressão, a utilização de cuidados primários ou a capacidade de exercício. Registaram-se efeitos mínimos sobre a autoeficácia, os sintomas de ansiedade e o comportamento promotor da saúde.²⁹

Uma das componentes do nosso programa envolvia o apoio por um fisioterapeuta para RP. Uma Revisão de *Cochrane* de

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

	Grupo de intervenção (n=90)	Grupo dos cuidados habituais (n=90)	Valor de p
Taxa bruta de re-hospitalizações por exacerbações da DPOC (número de vezes por ano/pessoa)	1,24	1,85	
Risco relativo ajustado de re-hospitalização por DPOC (IC 95%)†	0,668 (0,449 a 0,995)	1	0,047*
Duração do internamento hospitalar por exacerbações da DPOC (dias)‡	4,59±7,16	8,86±10,24	<0,001*
Taxa bruta de re-hospitalizações por qualquer causa (número de vezes por ano/pessoa)	1,75	2,59	
Risco relativo ajustado de re-hospitalização por qualquer causa (IC 95%)†	0,682 (0,471 a 0,987)	1	0,042*
Duração do internamento hospitalar por qualquer causa (dias)‡	7,41±11,29	12,21±12,87	<0,001*

*p<0,05.
†Utilizou-se na análise uma regressão binomial negativa, ajustada para variáveis no início do estudo como a idade, o sexo, a duração do internamento de recrutamento, o teste de marcha de 6 minutos, o FEV₁ previsto (pós-broncodilatador) e o número de exacerbações nos 12 meses anteriores ao recrutamento.
‡Teste U de Mann-Whitney.

nove ensaios heterogêneos sobre RP peri-hospitalização e no período inicial pós-hospitalização revelou um largo espectro de benefícios, incluindo um risco significativamente reduzido de re-hospitalização.³⁰ Os resultados dessa revisão levaram o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),³¹ a Sociedade Torácica Britânica³² e a ATS-ERS³² a emitirem recomendações fortes no sentido da reabilitação pós-exacerbação. O nosso estudo anterior revelou que um programa de reabilitação precoce durante 8 semanas após a EADPOC produziu uma melhoria da QdV até aos 6 meses, mas não reduziu a utilização dos cuidados de saúde após 1 ano.¹⁸ No presente estudo, apesar de termos oferecido o programa de reabilitação aos doentes (que, formalmente, consistia em 2 horas de treino duas vezes por semana, ao longo de 8 semanas), apenas 71,1% dos indivíduos frequentaram pelo menos uma sessão e o número médio de sessões frequentadas pelos participantes foi de 4,1. Um estudo observacional recente comunicou que apenas 9% das pessoas concluíram um programa de RP pós-hospitalização durante um período de 6 meses.³⁴ Da perspetiva do doente, uma razão frequente referida para a não participação na RP foi a logística de transporte, especialmente logo após a alta, quando os doentes referiam sentirem-se muitas vezes demasiado indispostos e/ou com falta de ar para participarem.³⁵ Uma vez que as *guidelines*³⁶ sugerem ser necessárias 20 sessões de treino de exercício para a RP ser eficaz, não estamos certos do efeito da componente de exercício deste programa multidisciplinar sobre a redução das re-hospitalizações e da duração do internamento relacionadas com EADPOC.

Estes doentes foram também examinados por pneumologistas e as medicações para a DPOC foram ajustadas de

acordo com a *guideline* GOLD.³ Uma vez que muitos doentes não estavam a ser tratados com LABA e LAMA antes de entrarem para o programa, a otimização do tratamento farmacológico poderia ter desempenhado um papel importante na redução das re-hospitalizações devido a EADPOC. Um estudo anterior demonstrou que o tiotrópio, comparativamente com o placebo, poderia proporcionar benefícios, mediante uma melhoria sustentada da função pulmonar, reduções das exacerbações e do risco de hospitalizações relacionadas com exacerbações e uma melhoria do estado de saúde.³⁷ Cerca de 50% dos nossos doentes não estavam a tomar LABA na consulta de início do estudo. Um estudo de grande dimensão realizado anteriormente demonstrou que uma combinação de LABA e um corticosteroide inalado (ICS) poderia reduzir as exacerbações da DPOC, mas não a mortalidade.³⁸

É interessante registar que nem todos os programas de tratamento da DPOC integrados são eficazes. Um EAC multicêntrico pragmático e por conglomerados (*clusters*) realizado na Holanda determinou que uma abordagem integrada de gestão da doença aplicada no contexto dos cuidados primários não produzia quaisquer benefícios adicionais comparativamente com os cuidados habituais, no que toca à QdV e às taxas de exacerbação da DPOC dos doentes, quando estes eram avaliados após 24 meses.³⁹ Outro estudo concluiu mesmo que um programa abrangente de gestão dos cuidados não conseguia reduzir as hospitalizações relacionadas com a DPOC e o ensaio foi interrompido prematuramente devido à excessiva e inesperada mortalidade no braço do tratamento ativo.⁴⁰ Um estudo recente determinou que feixes de intervenções antes da alta nos casos de EADPOC não eram suficientes para reduzir o risco de hospitalizações ou consul-

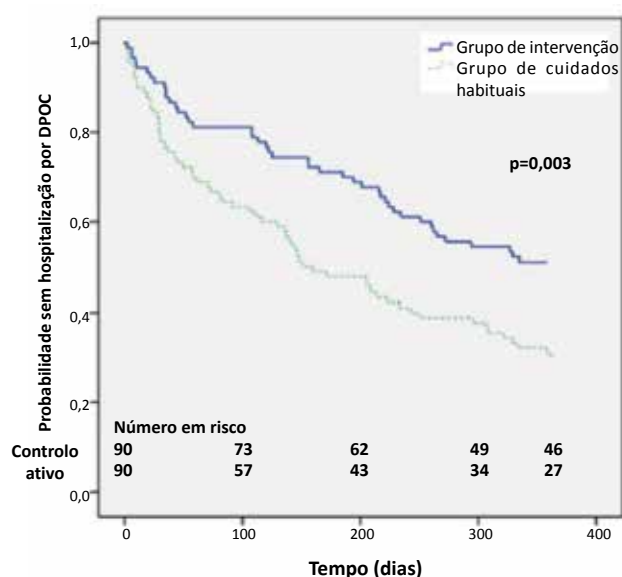


Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da primeira re-hospitalização por exacerbação aguda da DPOC nos grupos de intervenção e de controlo.

Quadro 3 Variação face ao início do estudo na função pulmonar, teste de marcha de 6 minutos, score MMRC e score SGRQ no acompanhamento após 12 meses

	Grupo de intervenção† (n=90)	Grupo de cuidados habituais† (n=90)
Espirometria (pós-broncodilatador)		
FEV ₁ % prevista normal	0,8±6,8	0,265
FVC % prevista normal	-2,4±13,3	0,628
Rácio FEV ₁ /FVC	2,2±8,9	0,653
Teste de marcha de 6 minutos (m)	-10,0±61,2	0,233
Score MMRC	-0,1±0,6	0,003*
SGRQ		
Sintomas	-10,2±22,5	0,045*
Atividades	-6,2±18,0	<0,001*
Impactos	-6,2±17,4	0,075
Total	-6,9±15,3	0,003*

Os dados são apresentados como média±DP.

*p<0,05. Os dados correspondem a médias.

†Os dados apresentados correspondem à variação calculada mediante a subtração do valor de início do estudo ao valor após 12 meses.

MMRC, Escala para a Dispneia Modificada do *Medical Research Council*; SGRQ, Questionário do Hospital de St. George na Doença Respiratória.

tas no serviço de urgência no período de 30 dias.⁴¹ Todos os programas de intervenção deverão assim ser testados quanto à sua eficácia e segurança, uma vez que diferentes combinações de serviços podem ter efeitos diferentes. Neste ensaio, a taxa de mortalidade foi similar entre a RP e o grupo de controlo (11,1% vs. 13,3%).

Seria difícil realizar comparações diretas entre os cuidados habituais prestados em Hong Kong e no Reino Unido. Regra geral, Hong Kong segue a *guideline* GOLD,³ ao passo que o Reino Unido utiliza as *guidelines* do NICE⁴² e da Sociedade Torácica Britânica³² para o tratamento da DPOC e a RP. Entre as *guidelines* de gestão da DPOC existe geralmente uma boa concordância quanto aos objetivos do tratamento, aos critérios de diagnóstico da DPOC e à utilização de broncodilatadores de longa ação, como pedra angular do tratamento, mas a adesão às *guidelines* é reduzida. Por exemplo, em Hong Kong, em termos globais, eram oferecidos broncodilatadores de longa ação e RP a 16% e 5%, respetivamente, dos doentes que tinham cumprido as recomendações das *guidelines* GOLD.⁴³ No Reino Unido, a DPOC não é tratada segundo as recomendações GOLD³ e NICE⁴² no contexto dos cuidados primários. Alguns doentes não recebem qualquer tratamento, apesar de terem sintomas. Entre os doentes a receber tratamento, a maioria recebe ICS independentemente da gravidade da limitação do fluxo aéreo, do diagnóstico de asma e dos antecedentes de exacerbações. Muitos doentes tratados continuam a ter sintomas.⁴⁴

Uma grande limitação deste estudo é o facto de ter sido um estudo terciário de um só centro e ter envolvido doentes com DPOC grave que tinham acabado de sofrer um episódio de EADPOC. Não se sabe ao certo se este programa abrangente seria eficaz noutros contextos de prestação de cuidados. Dado este ter sido um estudo com múltiplas componentes, seria difícil avaliar qual entre estas componentes contribuiu mais para a redução das re-hospitalizações devido a EADPOC. Não se registou qualquer melhoria ao nível da função pulmonar e da distância de marcha em 6 minutos (M6M) quando comparámos o GI com o CH. No GI, nos indivíduos tratados com LABA ou LAMA não diminuíram aparentemente as re-hospitalizações face aos doentes não tratados com estes fármacos. Uma intervenção de múltiplos componentes foi eficaz na redução das re-hospitalizações por EADPOC e os motivos não foram esclarecidos. Os indivíduos do nosso estudo eram predominantemente do sexo masculino (mais de 90%). Um estudo anterior do Canadá, que reviu retrospectivamente dados de doentes hospitalizados por EADPOC para analisar o impacto de uma estratégia de gestão de cuidados abrangente e individualizada, observou uma redução da taxa de re-hospitalização no período de 90 dias por EADPOC apenas nas mulheres e não nos homens ou no grupo global.⁴⁵ Os doentes do sexo masculino e feminino com DPOC poderão apresentar respostas diferentes a uma intervenção multidisciplinar e no nosso estudo não nos foi possível avaliar a diferença entre sexos, uma vez que o número de mulheres era muito reduzido. As intervenções poderiam ser diferentes entre os doentes do GI. Por exemplo, disponibilizou-se fisioterapia aos doentes, mas nem todos frequentaram as sessões. Além do mais, acompanhámos os nossos doentes apenas durante 1 ano; não se sabe ao certo se o efeito deste programa se consegue manter além do período de acompanhamento. Por fim, este estudo não avaliou a relação custo-efetividade.

Em conclusão, este EAC demonstrou que um plano de cuidados abrangente e individualizado pode reduzir as re-hospitalizações e a duração do internamento no período de 1 ano, em doentes que tenham sido recentemente hospitalizados devido a EADPOC, comparativamente com os cuidados habituais. Serão necessários estudos adicionais

para testar que componente(s) poderia(m) contribuir para as evoluções clínicas pretendidas e para avaliar a relação de custo-efetividade desses programas em doentes com DPOC.

Contribuições FWSK, THR e DSCH projetaram o estudo. FWSK, NKC, THR, CL e DSCH recrutaram os sujeitos e supervisionaram o estudo. FWSK avaliou os pacientes na clínica do médico. IW organizou e supervisionou a fisioterapia para os pacientes. FWSK e DSCH analisaram os dados. Todos os autores contribuíram para o manuscrito.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética The Joint Chinese University of Hong Kong—New Territories East Cluster Clinical Research Ethics Committee (CREC 2008.442.T).

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

REFERÊNCIAS

- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741–50.
- Ko FW, Hui DS, Lai CK. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part III. Asia-Pacific studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:713–17.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf (last assessed 12 Jun 2015).
- Chan-Yeung M, Lai CK, Chan KS, et al. The burden of lung disease in Hong Kong: a report from the Hong Kong Thoracic Society. *Respirology* 2008;13(Suppl 4):S133–65.
- Britton M. The burden of COPD in the UK: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S71–9.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–22.
- Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, et al. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:844–9.
- Davies L, Wilkinson M, Bonner S, et al. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1265–8.
- Shepperd S, Iliffe S. Hospital at home versus in-patient hospital care. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD000356.
- Sridhar M, Taylor R, Dawson S, et al. A nurse led intermediate care package in patients who have been hospitalised with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2008;63:194–200.
- Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585–91.
- Martin IR, McNamara D, Sutherland FR, et al. Care plans for acutely deteriorating COPD: a randomized controlled trial. *Chron Respir Dis* 2004;1:191–5.
- Adams SG, Smith PK, Allan PF, et al. Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med* 2007;167:551–61.
- Littlejohns P, Baveystock CM, Parnell H, et al. Randomised controlled trial of the effectiveness of a respiratory health worker in reducing impairment, disability, and handicap due to chronic airflow limitation. *Thorax* 1991;46:559–64.
- Cockcroft A, Bagnall P, Heslop A, et al. Controlled trial of respiratory health worker visiting patients with chronic respiratory disability. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:225–8.
- Pushparajah S, McClellan R, Henry A, et al. Use of a chronic disease management programme in COPD to reduce hospital admissions. *Chron Respir Dis* 2006;3:187–93.
- Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009437.
- Ko FW, Dai DL, Ngai J, et al. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2011;16:617–24.
- Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002990.
- Ko FW, Ngai JC, Ng SS, et al. COPD care programme can reduce readmissions and in-patient bed days. *Respir Med* 2014;108:1771–8.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759–64.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107–36.
- Ip MS, Ko FW, Lau AC, et al. Updated spirometric reference values for adult Chinese in Hong Kong and implications on clinical utilization. *Chest* 2006;129:384–92.
- Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93:580–6.
- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111–17.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321–7.
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire. *MCID. COPD* 2005;2:75–9.
- Casas A, Troosters T, Garcia-Aymerich J, et al. Integrated care prevents hospitalisations for exacerbations in COPD patients. *Eur Respir J* 2006;28:123–30.
- Harrison SL, Janaudis-Ferreira T, Brooks D, et al. Self-management following an acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Chest* 2015;147:646–61.
- Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD005305.
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in adults quality statement 5: Pulmonary rehabilitation after an acute exacerbation. Published date: July 2011. Last updated: February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs10/chapter/quality-statement-5-pulmonary-rehabilitation-after-an-acute-exacerbation> (last assessed 23 Apr 2016).
- Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013;68(Suppl 2):ii1–30.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13–64.
- Harrison SL, Robertson N, Graham CD, et al. Can we identify patients with different illness schema following an acute exacerbation of COPD: a cluster analysis. *Respir Med* 2014;108:319–28.
- Maddocks M, Kon SS, Singh SJ, et al. Rehabilitation following hospitalization in patients with COPD: can it reduce readmissions? *Respirology* 2015;20:395–404.
- Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390–413.
- Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:97–105.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014;349:g5392.
- Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012;156:673–83.
- Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, et al. Predischarge Bundle for Patients With Acute Exacerbations of COPD to Reduce Readmissions and ED Visits: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2015;147:1227–34.
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management, NICE guidelines [CG101]. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> (last assessed 23 Apr 2016).
- Yu WC, Tai EL, Fu SN, et al. Treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease as practised in a defined Hong Kong community: a cross-sectional pilot survey. *Hong Kong Med J* 2011;17:306–14.
- Price D, West D, Brusselle G, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:889–904.
- Adamson SL, Burns J, Camp PG, et al. Impact of individualized care on readmissions after a hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:61–71.

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.seraam.frontoffice.seraamhomepage>; 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. **Hiperglicemia** 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, disfonia. **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*}



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

Referências bibliográficas:

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

Bim/34_1/2017

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao Infarmed, I.P. (Tel: +351 21 798 71 40; Fax: +351 21 798 73 97; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt; internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seraam.frontoffice.seraamhomepage>). **Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação.** Cada dose administrada (a dose libertada pelo bocal do inalador) contém 396 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 340 microgramas de acilidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Corresponde a uma dose medida de 400 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 343 microgramas de acilidínio) e uma dose medida de 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Cada dose administrada contém aproximadamente 11 mg de lactose (mono-hidratada). Pó branco ou esbranquiçado num inalador branco com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem laranja. Indicações terapêuticas: Brimica Genuair é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **Posologia e modo de administração:** Posologia: A dose recomendada é de uma inalação de Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas duas vezes por dia. Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deverá ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida. Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso da função renal ou hepática. **População pediátrica** - Não existe utilização relevante de Brimica Genuair em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC. Modo de administração - via inalatória. Os doentes devem ser instruídos sobre o procedimento correto de administração do medicamento. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Asma: Brimica Genuair não deverá ser utilizado na asma; não foram realizados estudos clínicos. Broncospasmo paradoxal: Em estudos clínicos, não se observou broncospasmo paradoxal com Brimica Genuair na dose recomendada. No entanto, observou-se broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas inalatórias. Nesse caso, o medicamento deverá ser interrompido e deverá ser considerado outro tratamento. Não se destina a utilização em episódios agudos: Brimica Genuair não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. Efeitos cardiovasculares: Os doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, arritmia recentemente diagnosticada nos últimos 3 meses, QTc (método de Bazett) acima de 470 mseg 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 β2-adrenérgicos podem produzir aumentos da frequência cardíaca e da tensão arterial e alterações no eletrocardiograma (ECG) tais como aplanamento da onda T, depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QTc. Caso ocorram estes efeitos, poderá ser necessário descontinuar o tratamento. Os agonistas β2-adrenérgicos de ação prolongada devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de ou com prolongamento do intervalo QTc ou tratados com medicamentos que afetem o intervalo QTc. Efeitos sistémicos: Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, doenças convulsivas, tireotoxicose e feocromocitoma. Poderão observar-se efeitos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia com doses elevadas de agonistas β2-adrenérgicos. Normalmente, a hipocalcemia é transitória, não exigindo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcemia poderá ser potenciada pela hipoxia e pelo tratamento concomitante. A hipocalcemia aumenta a 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 β2-adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada, pelo que a mesma não é recomendada. O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteróides ou diuréticos não poupadores de potássio poderá potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas β2-adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante. Os bloqueadores β-adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito dos agonistas β2-adrenérgicos. Se forem necessários bloqueadores β-adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos cardiosseletivos, embora também estes devam ser administrados com precaução. Brimica Genuair deverá ser administrado com precaução em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, tais como inibidores da monoaminooxidase, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos ou macrólidos, dado que a ação do formoterol, um componente de Brimica Genuair, no sistema cardiovascular poderá ser potenciada por estes medicamentos. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc estão associados a um aumento do risco de arritmias ventriculares. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas mais frequentemente notificadas com Brimica Genuair foram rinofaringite (7,9%) e cefaleias (6,8%). **Frequentes:** Rinofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, abscesso dentário, insónia, ansiedade, cefaleias, tonturas, tremor, fadiga, diarreia, náuseas, xerostomia, mialgia, espasmos musculares, edema periférico e aumento da creatina fosfoquinase no sangue. **Pouco frequentes:** Hipocalcemia, hiperglicemia, agitação, disgeusia, visão turva, taquicardia, prolongamento do QTc no eletrocardiograma, palpitações, distonia, irritação da garganta, estomatite, erupção cutânea, prurido, retenção urinária e aumento da tensão arterial. **Raras:** Hipersensibilidade e broncospasmo, incluindo paradoxal. **Descobertas:** 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%)