

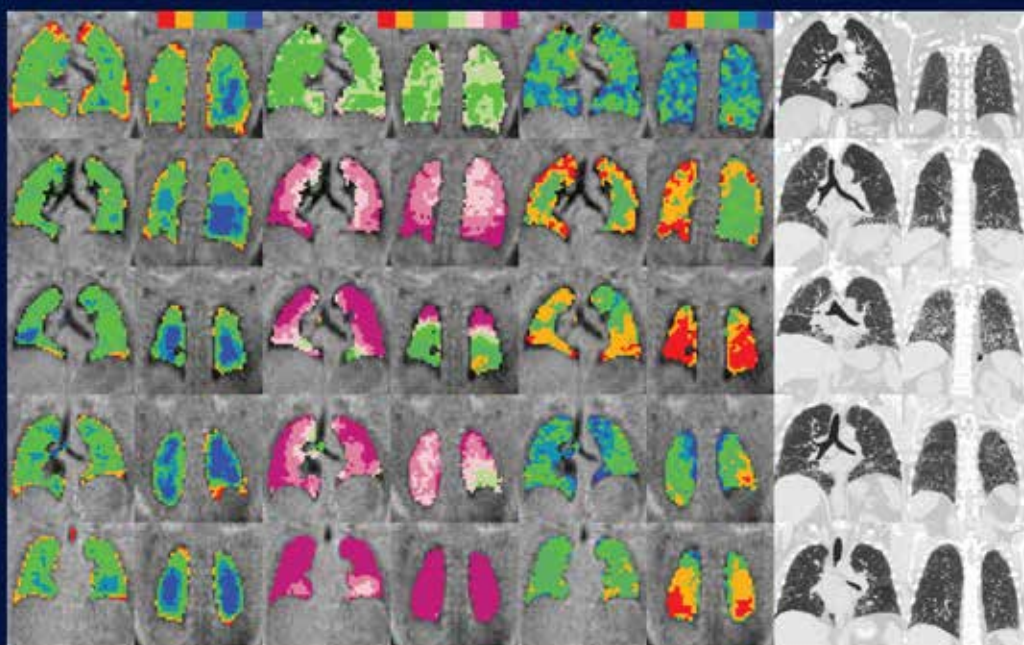
Thorax

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. Pedese aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver sítio da internet do INFARMED: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

NOME DO MEDICAMENTO ANORO COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÊUTICA** 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 indicação relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a utilização de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Asma:** Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi

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

Infeção do trato urinário, sinusite, nasofaringite, faringite, infeção do trato respiratório superior **Doenças do sistema imunitário** Pouco frequentes Erupção cutânea 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: 8.272
Editors-in-Chief
N Hart (UK)
G Jenkins (UK)
AR Smyth (UK)
Deputy Editors
N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)
Associate Editors
D Baldwin (UK) J-L Pepin (France)
R Chambers (UK) M Polkey (UK)
T Coleman (UK) J Quint (UK)
GJ Criner (USA) N Rahman (UK)
J Davies (UK) K Robinson (USA)
A Floto (UK) S Shaheen (UK)
M Griffiths (UK) R Stevens (USA)
L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf
N Hopkinson (UK) (The Netherlands)
S Janes (UK) C Wainwright (Australia)
B Kampman (UK) T Wilkinson (UK)
B Mohrkeles (USA) P Wolters (USA)
P O'Byrne (Canada)
Statistical Editors
A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
R Szczesniak (USA)
B Wagner (USA)
Y Wang (UK)
Journal Club Editor
P Murphy (UK)
President, British Thoracic Society
Professor E Chilvers
Editorial Office
Thorax, BMA House, Tavistock Square,
London WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6373
E: thorax@bmj.com
Twitter: @ThoraxBMJ
ISSN: 0040-6376 (print)
ISSN: 1468-3296 (online)
Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax. Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics. Thorax is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the Journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the British Thoracic Society or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2018 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431. POSTMASTER: send address changes to Thorax, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Índice Volume 2 Número 1

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

janeiro / fevereiro 2018

Edição Portuguesa N.º 1 janeiro / fevereiro 2018 - Volume 2

5	Editorial	34	Análise dos tratamentos mais avançados
8	Editorial	34	Ecografia torácica de ponta: intervenção e terapêutica
8	Devemos utilizar montelucaste em crianças com sibilância?		
11	Doença pulmonar obstrutiva crónica	44	Carta de investigação
11	Riscos cardiovasculares e neuropsiquiátricos da vareniclina e da bupropiona em fumadores com doença pulmonar obstrutiva crónica	44	A interação entre a broncoconstrição e a tosse na asma
18	A exposição ocupacional a pesticidas está associada a obstrução fixa das vias aéreas na meia-idade		
26	O score PEARL prediz a re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias após hospitalização devido a exacerbação aguda de DPOC		



Thorax

com artigos do

Archives of Disease in Childhood

Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:



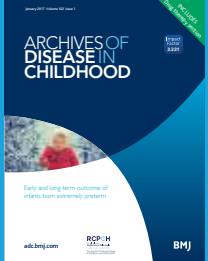
Rua Bernardo Costa nº127, 1º Esquerdo
2775-809 Carcavelos
Contacto: 938311875
Email: geral@medjournal.pt
www.medjournal.pt
NIF: 510 542 719

General Manager
António Gonçalves

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

Comissão Científica
Cristina Bárbara
Elisa Pedro
José Alves
Rui Costa
Teresa Bandeira
Venceslau Hespanhol
Tiragem: 2000 exemplares
Tradução
Tradução de inglês para português,
L10N
MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE
L10N
MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE
Av. Ressano garcia, 39-7º Esq. 1070-234 Lisboa
www.l10n.pt
Paginação e impressão
Printipó - Indústrias Gráficas, Lda.
SULIM | Park - Alto da Bela Vista
Estrada de Paço de Arcos, N.º 77 - Pavilhão 20
2735-308 Cacém
Periodicidade: 6 números anuais
Isenta de registo na E.R.C ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6, artigo 12º nº1-a.
Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

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



Editor in Chief
Nick Brown
Deputy Editors
Patrick Cartledge (Commissioning)
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)
Editorial Office
Archives of Disease in Childhood
BMJ Publishing Group Ltd
BMA House
Tavistock Square
London WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6909
F: +44 (0)20 7383 6668
E: info.adc@bmj.com
Twitter: @ADC_BMJ
Production Editor
Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com
ISSN: 0003-9888 (print)
ISSN: 1468-2044 (online)
Impact factor: 3.265
Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health
Disclaimer: ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd (a wholly owned subsidiary of the British Medical Association) and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The owners grant editorial freedom to the Editor of ADC. ADC follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics. ADC is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the Royal College of Paediatrics and Child Health or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of ADC or any information in it whether based on contract, tort, or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on.
Copyright © 2018 BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health.
All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission. ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited, Bengaluru & Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper from sustainable forests. ADC (ISSN No: 0003-9888) is published monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431 and additional mailing offices. POSTMASTER: send address changes to Archives of Disease in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 8.272

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 E Chilvers

Publisher

Claire Rawlinson

Associate Publisher

Henry Spilberg

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

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

Statistical Editors

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

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Contact Details

Editorial Office

Thorax, 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/](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
W: <http://thorax.bmj.com/pages/subscribe/>

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons (Sales Manager)
T: +44 (0)20 7383 6783
E: sfzsimmons@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/](http://www.bmj.com/company/raise-visibility-and-reach/)

Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)
T: +1 973 214 4374
E: rgordon@americanmedicalcomm.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 2018

Print
£790

Online

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

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

Personal Rates 2018

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

Online only

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

Editorial

FALTA

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
Martin Ward Platt

Archimedes Editor and Social Media
Bob Phillips

Global Child Health Editor
Trevor Duke

Adolescent Health Editor
Donald Payne

Drug Therapy Editor
Dan Hawcutt

Quality Improvement Editor
Claire Lemer

Images Editor
Mark Tighe

Voices, Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Rachel Agbeko
Karel Allegaert
Diana Baralle
Martin Bellman
Frances Bu'lock
Tim Cheetham
David Cottrell
Jonathan Davis
Trevor Duke
Georgina Hall
Peter Hoyer
Rachel Kneen
Stephanie Læer
Vic Larcher
Cynthia Mollen
Colin Powell
John Puntis
A V Ramanan
Andrew Riordan
Helen Sammons
Robert Tasker
Paul Turner
Russell Viner
Colin Wallis

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Statistical Editor

Tim Cole

Statistical Advisors

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

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President
Science & Research

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

RCPCH

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

The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health



Don't wait to read the latest ADC articles

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2018

Print
£941

Online

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

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

Personal rates 2018

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

Online only
£193

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

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

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

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

Online Advertising Sales

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

Reprints Administrator
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Royal College of Paediatrics and Child Health

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

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

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

SAÚDE RESPIRATÓRIA Acréscitar Valor num Mundo com Recursos Limitados

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

Michael Porter, NEJM 2010

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

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

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

Inscrição e submissão de resumos

www.IPCRG2018.org



Em colaboração com

GRES P Portugal

GRES P Brasil

GRAP Espanha

GRAP Chile

Devemos utilizar montelucaste em crianças com sibilância?

Iram Haq,^{1,2} Caroline Harris,² Jake Taylor,³ Michael C McKean,², Malcolm Brodrie^{1,2}

A ESCALA DO PROBLEMA

A sibilância em crianças representa um problema de saúde pública importante e um contínuo desafio clínico em pediatria. No Reino Unido, cerca de um terço das crianças em idade pré-escolar sofrem, pelo menos, um episódio de sibilância e 10% das crianças em idade escolar recebem tratamento com medicação para a asma. Pertinentemente, em sistemas de saúde bem desenvolvidos, a asma difícil de controlar ou grave em algumas crianças continua a estar associada a morbilidade substancial e, por vezes, a mortalidade evitável num número inaceitável de casos.

É imperativo que tratemos as crianças da forma mais eficaz possível. Num sentido mais lato, isto começa com o diagnóstico preciso de sibilância, algo que tem demonstrado, por si só, não ser tão fácil como gostaríamos de imaginar. Em seguida, são necessários um tratamento ideal e estratégias educacionais para prevenir ou minimizar a gravidade de episódios futuros. É necessária uma fenotipagem exata para determinar a melhor estratégia de tratamento, pois as causas e os mecanismos patogénicos da sibilância em crianças são multifatoriais. Então, onde é que o montelucaste se encaixa neste modelo de cuidados que aspiramos poder proporcionar?

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA PARA A UTILIZAÇÃO DO MONTELUCASTE E POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS

A maioria concordará que os dados científicos que sustentam o papel dos antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT) são intuitivamente robustos. Os ARLT bloqueiam os recetores de cisteinil-leucotrienos que são expressos na superfície de uma variedade de células efectoras conhecidas por terem um papel central na fisiopatologia da sibilância. Os leucotrienos são mediadores lipídicos pró-inflamatórios, libertados principalmente por mastócitos, que ativam

a broncoconstrição, a quimiotaxia dos eosinófilos e a secreção de muco nas vias respiratórias. Os ARLT não apresentam muitos dos efeitos adversos associados aos corticosteroides (orais) em crianças. Um comprimido diário, que pode ser mastigável, também é atrativo para muitas famílias. É importante referir, no entanto, que a alteração de comportamento é amplamente reconhecida, podendo esta ser significativa, bem como alguns casos bastante raros de síndrome de Churg-Strauss.

UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE MONTELUCASTE E O CONCEITO DE DIFERENTES FENÓTIPOS EM CRIANÇAS COM SIBILÂNCIA

A transposição da ciência da bancada para a cabeceira do doente não tem sido fácil, apesar de tudo. As vantagens teóricas iniciais da utilização de ARLT em crianças com sibilância não se refletiram na prática, pois, apesar de algumas crianças revelarem claros benefícios, na maioria dos casos a resposta ao tratamento tem-se revelado muitas vezes modesta, na melhor das hipóteses. Contudo, as linhas de orientação pediátricas para o tratamento da asma são unânimes quanto à inclusão de ARLT. Correndo o risco de simplificação excessiva, as linhas de orientação estabelecem uma distinção entre as crianças em idade pré-escolar e as crianças com mais de 5 anos; além disso, a maioria dos médicos reconhece a ampla variedade de fenótipos de crianças mais pequenas que apenas apresentam sibilância em associação com infeções virais do trato respiratório, a chamada «sibilância episódica viral» (EVW, do inglês *episodic viral wheeze*), e as crianças com atopia e sibilância devida a múltiplos fatores ativadores (MTW, do inglês *multiple-trigger wheeze*), as quais tendem a ser mais velhas.

As atuais linhas de orientação BTS/SIGN para crianças em idade pré-escolar recomendam que os ARLT sejam utilizados como terapêutica preventiva adicional de primeira linha após corticosteroides inalados (CI) de dose baixa, ou como monoterapia alternativa nos casos em que os CI não sejam tolerados.¹ Contudo, a distinção entre o tratamento da EVW e o tratamento da MTW não é inteiramente claro em recentes recomendações para a prática clínica. No caso das crianças com mais de 5 anos, a utilização de ARLT é recomendada como terapêutica adicional de segunda linha nas situações em que o controlo se revele inadequado, apesar do

tratamento combinado com um agonista beta-2 de longa duração (LABA, do inglês *long-acting beta-2 agonist*) e um CI de dose mais elevada - situação em que pode ser necessário o encaminhamento para um especialista.¹

Em crianças em idade pré-escolar com EVW, o montelucaste foi avaliado em ensaios aleatorizados controlados (EAC), quer como tratamento de manutenção (preventivo), quer como tratamento episódico (sintomático).

Os EAC individuais variaram em termos de metodologia, mas, em resumo, a utilização episódica de montelucaste demonstrou um ligeiro benefício clínico, com uma redução da utilização de recursos de saúde de cerca de um terço (RP de 0,65, IC de 95%, 0,47 a 0,89) comparativamente com placebo² e redução, também de cerca de um terço, em termos da gravidade dos sintomas³ (desconforto respiratório e interrupção de atividade).^{2,3} Como terapêutica de manutenção, o estudo *PREvention of Viral Induced Asthma* (Prevenção da Asma Induzida por Vírus) revelou uma redução estatisticamente significativa, de cerca de um terço, das taxas de exacerbação (1,60 *versus* 2,34 episódios/ano).⁴ Num outro EAC de grandes dimensões, a utilização de montelucaste como terapêutica de manutenção não esteve associada a um menor número de episódios agudos, no entanto verificou-se uma ligeira redução nas pontuações dos sintomas.⁵ Uma análise de *Cochrane* não encontrou evidências que sustentem a utilização de montelucaste como terapêutica de manutenção ou episódica em crianças com EVW no que se refere ao parâmetro de avaliação primário da análise de redução da necessidade de corticosteroides orais de resgate.⁶

Mais recentemente, no ensaio WAIT foram aleatorizadas 1358 crianças em idade pré-escolar com dois ou mais episódios anteriores para receberem montelucaste ou placebo aquando do surgimento de sibilância.⁷ Os achados no que respeita ao resultado primário de consultas médicas não programadas devido à sibilância revelaram-se negativos. Contudo, num subgrupo predefinido de crianças com um polimorfismo 5/5 no gene promotor *ALOX5*, o qual está envolvido no metabolismo do ácido araquidónico, foi demonstrado algum benefício (2,00 *versus* 2,4 consultas não programadas/ano; rácio de taxas de incidência (RTI) de 0,80, IC de 95%, 0,68 a 0,95, $p = 0,01$).⁷

O montelucaste também foi estudado em crianças pequenas após bronquiólite causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR). Um EAC de grandes dimensões não encontrou quaisquer diferenças em termos dos sintomas respiratórios, incluindo sibilância, entre o grupo do montelucaste e o grupo do placebo.⁸

¹Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Tyne and Wear, UK

²Department of Paediatric Respiratory Medicine, Great North Children's Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, Tyne and Wear, UK

³Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Tyne and Wear, UK

Correspondência para Dr Malcolm Brodrie, MRC Clinician Scientist/Honorary Consultant in Paediatric Respiratory Medicine, Level 3, Clinical Resource Building, Great North Children's Hospital, Queen Victoria Road, Newcastle upon Tyne, NE1 4LP, UK; malcolm.brodrie@nd.ac.uk

Embora os estudos sejam limitados em crianças em idade pré-escolar com MTW, um EAC de 689 crianças que comparou o montelucaste com placebo, revelou melhorias estatisticamente significativas, mas clinicamente modestas e discutíveis, em termos do *score* dos sintomas por dia e por noite, da necessidade de broncodilatadores e corticosteroides orais e do número de dias sem sintomas.⁹ Estudos de menores dimensões também revelaram reduções da resposta broncoconstritiva a sintomas despoletados pela constipação e hiper responsividade das vias respiratórias após a utilização do montelucaste. É importante referir, no entanto, que existem evidências claras da eficácia superior dos CI comparativamente com os ARLT como monoterapia para crianças com MTW, confirmando as respetivas posições nas linhas de orientação.¹⁰

Em termos da utilização de ARLT como terapêutica adicional em crianças, as evidências são limitadas, em parte devido à escassez de estudos de boa qualidade.

Uma análise de *Cochrane* incluindo quatro estudos que envolveram crianças dos 6 aos 18 anos de idade, não encontrou quaisquer diferenças significativas, em termos de taxas de exacerbação, entre o tratamento combinado de CI com ARLT e o tratamento com CI em monoterapia na mesma dose ou em dose aumentada.¹¹ No ensaio *Best Add-on Therapy Giving Effective Responses* foram aleatorizadas crianças dos 6 aos 17 anos de idade com asma fracamente controlada com 200 mcg/dia de fluticasona para receberem tratamento adicional, numa sequência variável, sob a forma de um LABA (salmeterol), montelucaste ou uma maior dose de fluticasona.¹² Verificou-se uma maior probabilidade de resposta benéfica com o salmeterol comparativamente com o montelucaste (probabilidade relativa de 1,6, IC de 95%, 1,1 a 2,3, $p = 0,004$) ou com maior dose de CI (probabilidade relativa de 1,7, IC de 95%, 1,2 a 2,4, $p = 0,005$).¹²

Mais importante ainda, verificou-se uma variação em termos da resposta

e algumas crianças revelaram uma melhor resposta ao ARLT ou à maior dose de CI.

EM BUSCA DE UMA MEDICINA DE PRECISÃO, UMA VIA PRAGMÁTICA

Uma explicação para os diferentes resultados dos estudos abordados acima é a cada vez mais reconhecida heterogeneidade complexa e dinâmica de diferentes endotipos em crianças com sibilância. Este conceito repercute as experiências dos profissionais de saúde que tratam frequentemente crianças com sibilância e observam diferentes respostas aos tratamentos e trajetórias individuais ao longo do tempo e as experiências dos que se debatem com a conceção cuidadosa de estudos destinados a medir objetivamente a eficácia de intervenções terapêuticas ou que estudam as complexas vias interligadas e mecanismos envolvidos na fisiopatologia das doenças das vias respiratórias.

Um desafio importante consiste em identificar com sucesso biomarcadores práticos ou outras ferramentas que permitam, de forma precisa, eficaz em termos de custos e rápida, selecionar o tratamento certo para uma dada criança no momento certo.

Possivelmente, o subgrupo de polimorfismo no *ALOX5* estudado no estudo WAIT pode proporcionar um vislumbre disto, mas a sequenciação do genoma não constitui ainda uma opção prática na linha da frente clínica. Na ausência destas ferramentas-chave para uma medicina de precisão, a via mais apropriada para o médico consciencioso consiste na realização de um ensaio terapêutico «n de 1» num doente individual, para avaliar o potencial benefício do montelucaste. Esse ensaio deve ser tão objetivo quanto possível e de duração finita, tendo em conta o historial natural das crianças com sibilância. Indubitavelmente, uma minoria significativa de crianças obterá benefícios do montelucaste e esta abordagem pode constituir a forma mais eficaz de identificar essas crianças, minimizando

simultaneamente a sobreprescrição desnecessária a crianças para as quais o montelucaste não apresenta qualquer benefício.

Contribuições IH, CH e JT reviram a literatura e escreveram rascunhos de seções. MCM comentou sobre a versão final. MB redigiu a versão inicial e completou a versão final. Todos os autores contribuíram e aprovaram a versão final.

Financiamento MB financiado pelo Medical Research Council Sociedade de Cientistas Clínicos (MR / M008797 / 1).

Conflitos de interesses Relatórios do investigador MB fora do trabalho submetido, apoio com subvenção da Pfizer e da Roche Diagnostics e honorários pessoais pagos à Newcastle Universidade pela Novartis.

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

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

Para citar Haq I, Harris C, Taylor J, et al. Arch Dis Child 2017;102:997–998

Recebido a 8 de maio de 2017

Revisto a 30 de junho de 2017

Aceite a 7 de julho de 2017

Publicado primeiro online a 5 de agosto de 2017

Arch Dis Child 2017;102:997–998.

doi:10.1136/archdischild-2017-312655

REFERÊNCIAS

1. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma: bts/SIGN. 2016. <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btsgn-british-guideline-on-the-management-of-asthma/>
2. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323–9.
3. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127–35.
4. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315–22.
5. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:518–26.
6. Brodli M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008202.
7. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:796–803.
8. Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:854–60.
9. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
10. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD002314.
11. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009585.
12. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Stepup therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975–85.

BMJ Open Respiratory Research

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

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

Why submit?

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

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



BMJ

Join our online communities:

[@BMJOpen_Resp](#) [/bmjopen.respiratory](#)



Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

Archives of Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

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

Why read?

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



BMJ

Join our online communities:

[@ADC_BMJ](#) [/ADC.BMJ](#)



Find out more
adc.bmj.com

Riscos cardiovasculares e neuropsiquiátricos da vareniclina e da bupropiona em fumadores com doença pulmonar obstrutiva crônica

Daniel Kotz,^{1,2,3,4} Wolfgang Viechtbauer,⁵ Colin R Simpson,³ Onno C P van Schayck,^{2,3} Robert West,⁴ Aziz Sheikh^{2,3,6}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210067>).

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

Correspondência para

Professor Daniel Kotz, Addiction Research and Clinical Epidemiology Unit, Medical Faculty of the Heinrich-Heine, University Düsseldorf, Institute of General Practice, Düsseldorf 40225, Germany; Daniel.Kotz@med.uni-duesseldorf.de

Recebido a 26 de janeiro de 2017
Revisto a 17 de março de 2017
Aceite a 4 de abril de 2017
Publicado primeiro online a 24 de janeiro de 2017

RESUMO

Contexto A vareniclina e a bupropiona de base são tratamentos de cessação tabágica eficazes, mas existem preocupações quanto à segurança dos mesmos em fumadores com DPOC.

Objetivo Investigar se a vareniclina e a bupropiona estão associadas a eventos adversos graves a nível cardiovascular e neuropsiquiátrico em fumadores com DPOC.

Métodos Num estudo de coorte retrospectivo, utilizámos dados de 14 350 doentes com DPOC na base de dados «QResearch», a qual reúne dados de 753 consultórios de clínica geral do Serviço Nacional de Saúde de toda a Inglaterra. Identificámos doentes com DPOC aos quais tinha sido prescrita Terapêutica de Substituição de Nicotina (TSN; N = 10 426; grupo de referência), bupropiona (N = 350) ou vareniclina (N = 3574) no período decorrido entre janeiro de 2007 e junho de 2012. Os doentes foram seguidos durante 6 meses, para comparar a incidência de eventos cardiovasculares (ou seja, doença cardíaca isquémica, AVC, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e arritmias cardíacas) e neuropsiquiátricos (ou seja, depressão e automutilação) utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox, ajustado para potenciais confundidores. Adicionalmente, foi utilizada uma abordagem de análise do *score* de propensão para contabilizar o potencial de confundimento por indicação. Também procedemos à modelação dos efeitos de possíveis confundidores não medidos.

Resultados Nem a bupropiona nem a vareniclina revelaram um aumento do risco de eventos adversos comparativamente à TSN. A vareniclina esteve associada a um risco significativamente menor de insuficiência cardíaca (RR = 0,56, IC de 95%, 0,34 a 0,92) e depressão (RR = 0,73, IC de 95%, 0,61 a 0,86). Foram obtidos resultados similares na análise do *score* de propensão. A modelação do confundimento não medido forneceu evidências adicionais de que o aumento do risco destes eventos adversos era bastante improvável.

Conclusões Em fumadores com DPOC, nem a vareniclina nem a bupropiona parecem estar associadas a um aumento do risco de eventos cardiovasculares, de depressão ou de automutilação comparativamente à TSN.

INTRODUÇÃO

A vareniclina e a bupropiona são tratamentos de cessação tabágica eficazes, mas existem suspeitas de que poderão estar associadas a eventos adversos graves a nível cardiovascular e neuro-psiquiátrico. Os dois fármacos demonstraram ser eficazes no apoio à cessação tabágica a longo prazo, quer na população geral de fumadores^{1,2}, quer no subgrupo de fumadores com DPOC.³ Contudo, relatórios pós-comercialização levantaram questões quanto ao risco de eventos adversos graves a nível cardiovascular e neuropsiquiátrico, o que levou a US Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA) a incluir advertências na informação de prescrição dos fármacos. Estas advertências incluíam uma caixa - a advertência mais proeminente da FDA

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Existe uma associação entre a vareniclina ou a bupropiona e um aumento do risco de eventos cardiovasculares graves, depressão ou automutilação em fumadores com DPOC?

Que conclusão foi alcançada?

► Em fumadores com DPOC, nem a vareniclina nem a bupropiona parecem estar associadas a um aumento do risco de eventos cardiovasculares documentados, depressão ou automutilação.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o primeiro estudo que investiga os eventos adversos graves mais importantes a nível neuropsiquiátrico e cardiovascular num só estudo e com a mesma metodologia rigorosa numa amostra de grandes dimensões (N = 14 350) de doentes com DPOC utilizando dados do mundo real.

- nos rótulos dos fármacos em 2009 que alertava para os sintomas, como humor deprimido, pensamentos suicidas, comportamento e tentativa de suicídio.⁴

Muito recentemente, a FDA decidiu remover a caixa de advertência sobre efeitos graves a nível da saúde mental dos rótulos da vareniclina e da bupropiona.⁵ Esta decisão baseou-se num ensaio controlado aleatorizado de grandes dimensões, cuja realização a FDA exigiu às empresas farmacêuticas. Este ensaio não revelou qualquer aumento significativo de eventos neuropsiquiátricos em utilizadores da vareniclina ou da bupropiona comparativamente aos utilizadores de pensos de nicotina ou placebo.⁶ O ensaio confirmou sim as evidências das anteriores meta-análises de ensaios controlados aleatorizados e de estudos observacionais, que indicavam ser improvável a existência de uma relação causal entre a utilização destes fármacos e a ocorrência de eventos adversos graves a nível cardiovascular e neuropsiquiátrico.⁷⁻¹¹ Um destes estudos consistiu num estudo observacional que conduzimos através da análise de uma base de dados inglesa de cuidados primários, validada e de grandes dimensões.¹¹

Embora existam atualmente boas evidências acerca da segurança da vareniclina e da bupropiona na população fumadora geral, é importante avaliar especificamente se estes fármacos estão

Para citar: Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, et al. Thorax 2017;72:905-911

associados a eventos adversos graves em subgrupos de doentes, em particular em fumadores com DPOC, os quais, em virtude do seu diagnóstico, apresentam à partida um maior risco de eventos cardiovasculares e neuropsiquiátricos.¹² O tabagismo constitui o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e progressão da DPOC^{13, 14} e a cessação tabágica constitui o único tratamento de eficácia comprovada na redução do rápido declínio da função pulmonar.^{13, 14} A cessação tabágica também afeta de forma positiva outras evoluções clínicas - por exemplo, a resposta ao tratamento com broncodilatadores e corticosteroides inalados.¹⁴ Por conseguinte, as linhas de orientação internacionais recomendam que os fumadores com DPOC que tentam deixar de fumar devem ser auxiliados com uma combinação de farmacoterapia e apoio comportamental.^{13, 15} Nos cuidados primários no Reino Unido e na Alemanha, a vareniclina é a farmacoterapia preferida para fumadores com DPOC.^{16, 17}

No nosso estudo anterior,¹¹ demonstrámos que a vareniclina e a bupropiona não estavam associadas a um aumento do risco de eventos adversos graves a nível cardiovascular e neuropsiquiátrico na população fumadora geral. O objetivo deste estudo, conforme detalhado no nosso protocolo do estudo publicado *a priori*,¹⁸ era investigar a segurança dos dois fármacos no subgrupo de fumadores com DPOC.

MÉTODOS

Realizámos um estudo de coorte retrospectivo nacional utilizando a base de dados «QResearch» (V.36, carregada a 31 de julho de 2013), a qual possui registos clínicos anonimizados de mais de 13 milhões de doentes assistidos em 753 consultórios de clínica geral do Serviço Nacional de Saúde de toda a Inglaterra (<http://www.qresearch.org>). A base de dados «QResearch» tem sido utilizada para vários estudos sobre a incidência e o risco de eventos neuropsiquiátricos e cardiovasculares - em particular, no nosso estudo anterior sobre a segurança da vareniclina e do bupropiona na população fumadora geral.¹¹ Agora, utilizámos esta base de dados para investigar o risco dos dois fármacos no subgrupo de fumadores com DPOC - um objetivo específico que tínhamos descrito anteriormente no protocolo do nosso estudo.¹⁸ Esse protocolo contém uma descrição detalhada do nosso plano de análise e apresentamos aqui, a seguir, um resumo dos nossos métodos. O único desvio relativamente ao nosso plano publicado reside no facto de não nos ter sido possível realizar uma análise de variável instrumental, dado não termos conseguido identificar uma variável instrumental válida, pelo que, em vez disso, procedemos a análises adicionais (ou seja, modelação) para avaliar o impacto de potenciais confundidores não medidos. A utilização deste método específico também foi motivada pelas dúvidas recentemente manifestadas pela FDA em torno das evidências de estudos observacionais anteriores sobre a segurança da vareniclina.¹⁹

Crítérios de inclusão e exclusão

Estudámos doentes adultos com registo de DPOC e aos quais foi prescrita vareniclina, bupropiona ou terapêutica de substituição de nicotina (TSN) entre 1 de janeiro de 2007 e 30 de junho de 2012. A DPOC foi definida de acordo com os códigos READ apropriados (um sistema de codificação clínica utilizado pelos médicos de clínica geral no Reino Unido; consultar Kotz *et al*¹⁸). Os doentes com idades <35 anos e sem registo de espirometria ou de *score* de dispneia, de acordo com o *Medical Research Council*²⁰, foram excluídos (14,0% de todos os doentes com registo de DPOC). A data da primeira prescrição de um destes fármacos definiu a data de entrada de cada indivíduo na coorte. Os doentes eram excluídos se tivessem utilizado um destes fármacos durante 12 meses antes da data de início do estudo ou se tivessem recebido uma prescrição de uma combinação destes fármacos durante o período de seguimento.

Medições de exposição

Os doentes foram categorizados em três grupos de exposição: (1)

vareniclina em monoterapia, (2) bupropiona em monoterapia ou (3) terapêutica de substituição de nicotina (TSN) em monoterapia, em função do fármaco que lhes fora prescrito inicialmente. Utilizámos a TSN como grupo de referência, para reduzir o risco de confundimento por indicação¹⁸ e porque as entidades reguladoras presumem que a mesma não acarreta riscos graves. No Reino Unido, estes três fármacos estão aprovados apenas como auxiliares da cessação tabágica.²¹ O início do seguimento de cada doente teve lugar na data da primeira prescrição e terminou uma vez decorridos 6 meses de seguimento ou uma vez ocorrido o evento de interesse específico (ver abaixo). Os doentes que foram perdidos para o seguimento porque deixaram de ir às consultas ou faleceram, foram retirados nessa data.

Formas de medir a evolução clínica

Considerámos separadamente os eventos neuropsiquiátricos e cardiovasculares importantes que ocorreram durante 6 meses de seguimento e para os quais foi proposta uma potencial associação com a utilização de vareniclina.^{10, 22, 23} Os eventos cardiovasculares de interesse foram: doença cardíaca isquémica, AVC, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e arritmias cardíacas. Os parâmetros de avaliação de interesse a nível neuropsiquiátrico foram a depressão e a automutilação fatal ou não fatal. Um período de seguimento de 6 meses abrange a duração do tratamento com estes fármacos (habitualmente, 12 semanas), bem como um período alargado após o fim do tratamento, no qual muitos dos eventos adversos relatados espontaneamente ocorrem e durante o qual foi detetado um número superior de eventos cardiovasculares em meta-análises de ensaios clínicos. Como parâmetro de avaliação secundário, avaliámos a ocorrência destes eventos durante os primeiros 3 meses do seguimento.

Fatores confundidores

As seguintes variáveis, medidas aquando ou antes da data de entrada do doente na coorte, foram incluídas nas análises como potenciais confundidores: idade, sexo, estatuto socioeconómico (medido utilizando o Índice de Townsend²⁴), *score* de dispneia do *Medical Research Council*,²⁰ *Strategic Health Authority* de clínica geral, comorbilidades relevantes do índice *Charlson Index*²⁵ (ou seja, diabetes, úlcera péptica, doença renal, doença reumatológica ou doença oncológica) e abuso do álcool. Adicionalmente, também foram incluídos eventuais registos de eventos de interesse a nível neuropsiquiátrico e cardiovascular ocorridos antes da data de entrada do doente na coorte.

Análises estatísticas

Utilizámos modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox para avaliar a associação entre grupo de exposição e cada um dos eventos acima referidos, ajustados para todos os potenciais confundidores medidos (consultar acima). Todas as variáveis foram introduzidas nos modelos como variáveis binárias, exceto as variáveis contínuas «idade» e «estatuto socioeconómico». Também empregámos uma análise do *score* de propensão, com aparação e emparelhamento, para contabilizar o potencial confundimento por indicação (os detalhes metodológicos desta análise foram relatados no nosso protocolo do estudo¹⁸). Adicionalmente, utilizámos uma abordagem descrita por Lin *et al*²⁶ para a modelação dos efeitos de qualquer potencial confundimento não medido. Para este fim, ajustámos os RR e os IC 95% por utilizadores de vareniclina *versus* TSN para cada um dos eventos de um hipotético confundidor binário, não medido, com um RR de 3 e várias combinações de prevalência entre os dois grupos de exposição.

Todas as análises foram realizadas no R (V.3.0.2 ou posterior). Indicamos os códigos utilizados no R no material suplementar disponível *online*, texto E1. Todos os testes estatísticos foram bilaterais, com um valor de $p < 0,05$ indicando significância.

Considerações de ordem ética

Este estudo consistiu na análise de dados anonimizados e

recolhidos de forma rotineira. O nosso protocolo foi avaliado independentemente pelos especialistas da *QResearch Scientific Board* (Comissão Científica da QResearch) e cumpriu os requisitos da *Trent Research Ethics Committee* (Comissão de Ética para a Investigação de Trent).

RESULTADOS

Nas análises foi incluído um total de 14 350 doentes com DPOC: 10 426 utilizadores de TSN, 350 utilizadores de bupropiona e 3574 utilizadores de vareniclina (figura 1). O subgrupo de fumadores com DPOC da base de dados era constituído por doentes mais velhos, com menos meios financeiros e apresentava maiores taxas de prevalência de comorbilidades, incluindo doenças cardiovasculares e neuropsiquiátricas de interesse, do que os do subgrupo de fumadores sem DPOC (quadro 1).

Os doentes com DPOC que utilizaram TSN eram mais velhos, tinham dispneia mais grave e apresentavam taxas de prevalência mais elevadas de comorbilidades do que os utilizadores de bupropiona e vareniclina (quadro 2). As maiores taxas de incidência de eventos foram observadas para a depressão e a doença cardíaca isquémica (quadro 3, ver *online* as figuras suplementares E1 a 7).

Análises de regressão de riscos proporcionais de Cox

Não foi detetado um aumento do risco de qualquer evento cardiovascular ou neuropsiquiátrico com a bupropiona ou a vareniclina comparativamente à TSN (quadro 3). Comparativamente com os utilizadores de TSN, nos utilizadores de bupropiona e

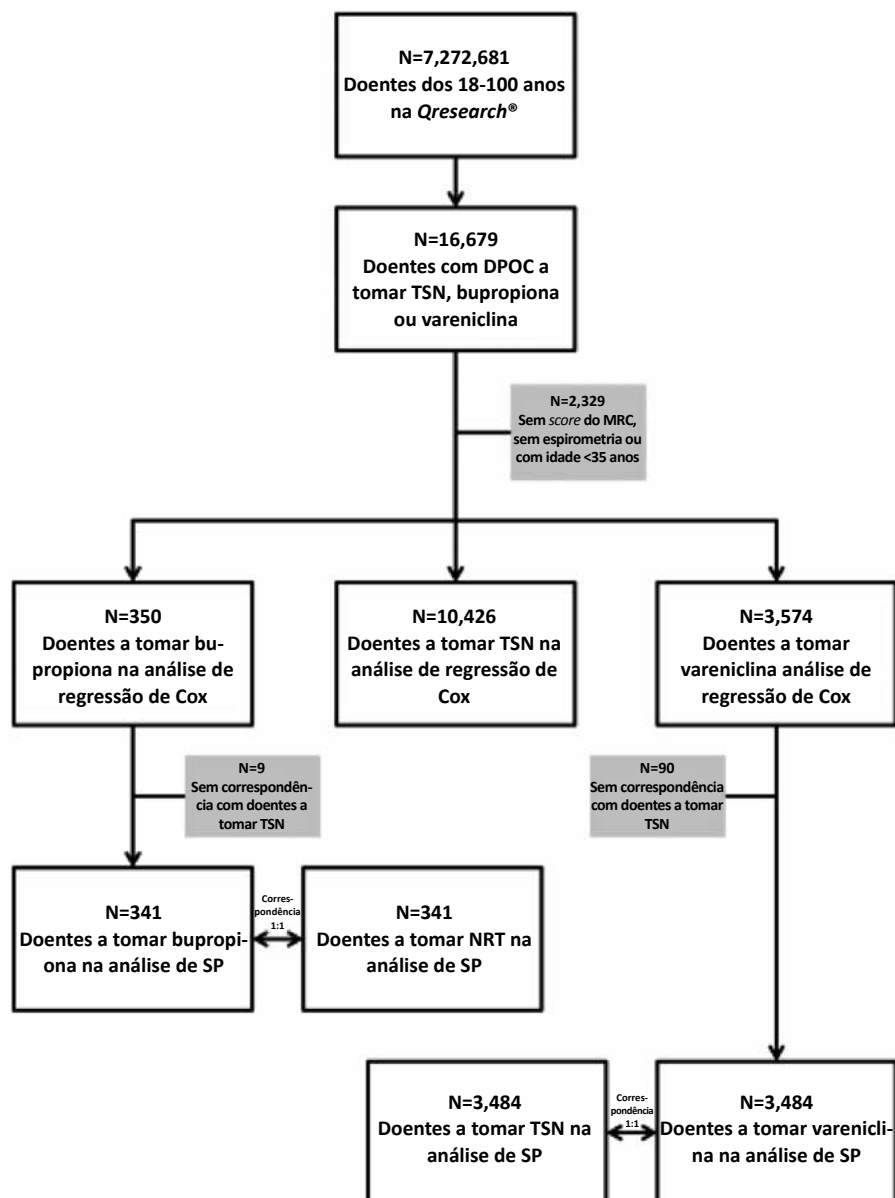
vareniclina os RR estimados foram <1 - o que indica um não aumento do risco - no que se refere a AVC, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, arritmia, depressão ou automutilação. Apenas a doença cardíaca isquémica revelou um $RR >1$ em utilizadores de bupropiona e vareniclina, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (no caso da vareniclina, o RR foi apenas ligeiramente superior a 1 e o IC foi grande: $RR = 1,02$, IC de 95%, 0,83 a 1,24). Pelo contrário, a vareniclina revelou estar associada a um risco significativamente menor de insuficiência cardíaca ($RR = 0,56$, IC de 95%, 0,34 a 0,92) e depressão ($RR = 0,73$, IC de 95%, 0,61 a 0,86).

Os testes do qui-quadrado indicaram que os riscos não eram proporcionais para o parâmetro de avaliação «depressão» ($p = 0,041$), mas uma análise mais refinada, permitindo RR variáveis, indicou que os RR foram sempre inferiores a 1,00 ao longo de todo o período de seguimento. Além disso, verificámos que o risco de insuficiência cardíaca nos utilizadores de vareniclina, comparativamente aos utilizadores de TSN, diferia estatisticamente entre indivíduos do sexo feminino e do sexo masculino ($p = 0,017$), mas o RR foi, mais uma vez, $>1,00$.

Análises do score de propensão

Após eliminação e emparelhamento dos doentes por *score* de propensão, o tamanho da amostra foi de 682 para a comparação de bupropiona *versus* TSN e de 6968 para a comparação de vareniclina *versus* TSN. Uma comparação das características dos doentes revelou que os grupos farmacológicos estavam, regra geral, bem

Figura 1 Fluxograma. TSN, terapêutica de substituição de nicotina; SP, *score* de propensão.



Quadro 1 Características dos subgrupos de doentes com (população do presente estudo) e sem DPOC à data de entrada na coorte

Características	DPOC (N=14350)	Sem DPOC (N=150416)
Idade, média (DP)	54,70 (9,59)	38,15 (12,31)
Sexo feminino	7377 (51,41)	75826 (50,41)
Estatuto socioeconômico*, média (DP)	3,25 (1,35)	3,09 (1,35)
Diabetes	1508 (10,51)	8647 (5,75)
Úlcera péptica	1078 (27)	3635 (2,42)
Doença renal	1227 (8,55)	5018 (3,34)
Doença reumatológica	888 (6,19)	3278 (2,18)
Doença oncológica	1249 (8,70)	4670 (3,10)
Abuso de álcool	1431 (9,97)	10535 (7,00)
Doença cardíaca isquêmica anterior	2018 (14,06)	6046 (4,02)
AVC anterior	1073 (7,48)	3353 (2,23)
Insuficiência cardíaca anterior	388 (2,70)	671 (0,45)
Doença vascular periférica anterior	531 (3,70)	1277 (0,85)
Arritmia anterior	742 (5,17)	2337 (1,55)
Depressão anterior	5545 (38,65)	53167 (35,35)
Automutilação anterior	1563 (10,89)	15711 (10,45)

Os dados são apresentados como «N» (percentagem no grupo farmacológico) a menos que indicado em contrário.

*Índice de Townsend: 1 (mais baixo) a 5 (nível mais elevado de carência).²⁴

Quadro 2 Características dos doentes com DPOC à data de entrada na coorte, estratificadas por grupo de medicação

Características	TSN (N=10426)	Bupropiona (N=350)	Vareniclina (N=3574)
Idade, média (DP)	55,53 (9,72)	52,42 (9,31)	52,48 (8,82)
Sexo feminino	5390 (51,70)	165 (47,14)	1822 (50,98)
Score MRC*, média (DP)	2,37 (1,02)	2,22 (0,96)	2,23 (0,98)
Estatuto socioeconômico†, média (DP)	3,28 (1,35)	3,14 (1,31)	3,20 (1,37)
Diabetes	1163 (11,15)	20 (5,71)	325 (9,09)
Úlcera péptica	819 (7,86)	23 (6,57)	236 (6,60)
Doença renal	979 (9,39)	14 (4,00)	234 (6,55)
Doença reumatológica	679 (6,51)	13 (3,71)	196 (5,48)
Doença oncológica	943 (9,04)	29 (8,29)	277 (7,75)
Abuso de álcool	1112 (10,67)	22 (6,29)	297 (8,31)
Doença cardíaca isquêmica anterior	1556 (14,92)	32 (9,14)	430 (12,03)
AVC anterior	829 (7,95)	22 (6,29)	222 (6,21)
Insuficiência cardíaca anterior	315 (3,02)	5 (1,43)	68 (1,90)
Doença vascular periférica anterior	416 (3,99)	6 (1,71)	109 (3,05)
Arritmia anterior	603 (5,78)	13 (3,71)	126 (3,53)
Depressão anterior	41,49 (39,79)	132 (37,71)	1264 (35,37)
Automutilação anterior	1174 (11,26)	32 (9,14)	357 (9,99)

Os dados são apresentados como «N» (percentagem no grupo farmacológico) a menos que indicado em contrário.

*Score de dispneia do Medical Research Council: 1 (mais baixo) a 5 (nível mais elevado de dispneia).²⁰

†Índice de Townsend: 1 (mais baixo) a 5 (nível mais elevado de carência).²⁴

TSN, terapêutica de substituição de nicotina.

emparelhados em ambas as comparações (consultar *online* o quadro suplementar E1). Não foi detetado um aumento do risco de qualquer evento neuropsiquiátrico ou cardiovascular com a bupropiona ou a vareniclina comparativamente à TSN (quadro 4). No caso da doença cardíaca isquêmica, o RR foi superior a 1 nos utilizadores de bupropiona e inferior nos utilizadores de vareniclina, mas em ambos os casos a diferença foi pequena e sem significado estatístico (RR = 1,23, IC de 95%, 0,49 a 3,12 no caso da bupropiona *versus* TSN e RR = 0,97, IC de 95%, 0,75 a 1,24 no caso da vareniclina *versus* TSN). Também nesta análise de *score* de propensão, a vareniclina revelou estar associada a um risco significativamente menor de depressão (RR = 0,68, IC de 95%, 0,55 a 0,83).

Modelação de confundidores não medidos

A modelação mostrou que um aumento do risco de qualquer um dos eventos neuropsiquiátricos e cardiovasculares nos utilizadores de vareniclina era bastante improvável (consultar *online* os quadros suplementares E2 a 8). Por exemplo, um confundidor não medido com um RR de 3 para automutilação só resultaria

na inversão do RR reduzido observado em utilizadores de vareniclina *versus* TSN (RR = 0,78) para um RR superior (>1,00) se a prevalência deste confundidor tivesse sido bastante diferente entre os dois grupos de utilizadores dos medicamentos (por exemplo, 0% entre os utilizadores de vareniclina e, simultaneamente, pelo menos 90% entre os utilizadores de TSN; quadro 5).

Análises secundárias

Os resultados das análises de regressão de riscos proporcionais de Cox, das análises do *score* de propensão e da modelação de confundidores não medidos com a ocorrência dos eventos cardiovasculares e neuropsiquiátricos durante 3 meses de seguimento revelaram resultados bastante semelhantes (consultar *online* os quadros suplementares E9 a 17).

DISCUSSÃO

Não encontramos nenhuma evidência de qualquer risco acrescido de eventos adversos cardiovasculares e neuropsiquiátricos em fumadores com DPOC a tomar vareniclina ou bupropiona para tentar deixar de fumar comparativamente aos utilizadores de TSN. Pelo contrário, alguns eventos estiveram associados a um menor risco (nomeadamente, insuficiência cardíaca e depressão). A modelação dos efeitos de potenciais confundidores não medidos descobriu que estes apenas resultariam num risco acrescido associado à utilização de vareniclina sob pressupostos improváveis.

Não temos conhecimento de estudos anteriores especificamente desenhados para avaliar os riscos da vareniclina e da bupropiona em doentes com DPOC. O ensaio de eficácia realizado por Tashkin *et al*²⁷ encontrou taxas mais elevadas de eventos adversos psiquiátricos (em particular, perturbações do sono e do humor), mas nenhuma diferença em termos de eventos adversos graves entre a vareniclina ativa e o placebo. No entanto, este ensaio incluiu apenas 504 fumadores e não teve poder estatístico suficiente para detetar eventos raros.

Estudos realizados na população fumadora geral fornecem-nos mais evidências sobre os riscos da vareniclina. No caso dos eventos cardiovasculares, uma meta-análise relatou um risco acrescido de eventos cardiovasculares em utilizadores de vareniclina,²³ ao passo que uma meta-análise posterior⁷⁻⁹ e estudos observacionais em larga escala não encontraram essa associação.^{10 11} No que respeita a eventos neuropsiquiátricos, um ensaio recente envolvendo 8144 fumadores com e sem distúrbios psiquiátricos não encontrou nenhum aumento significativo de eventos adversos neuropsiquiátricos atribuível à vareniclina comparativamente aos adesivos de nicotina ou ao placebo.⁶ Estudos observacionais anteriores também não encontraram nenhuma associação entre a utilização de vareniclina e riscos neuropsiquiátricos.^{11, 21, 22, 28, 29}

O nosso estudo apresenta diversas mais-valias e limitações. Um estudo que utiliza dados observacionais para comparar os riscos de diferentes grupos de utilizadores de medicação é propenso a sofrer de confundimento por indicação. De facto, os nossos dados mostram diferenças nas características dos doentes entre os utilizadores de vareniclina, de bupropiona e de TSN. No início do estudo, o grupo de referência de utilizadores de TSN apresentava taxas mais elevadas de prevalência de fatores de risco para os eventos adversos em estudo (por exemplo, os utilizadores de TSN eram mais velhos, tinham DPOC mais grave e maior prevalência de comorbilidades). Tivemos em consideração essas diferenças, ajustando os nossos modelos de regressão com os confundidores medidos e reanalisando os dados através de uma análise do *score* de propensão com aparação e emparelhamento. Adotámos também uma abordagem única na qual modelámos a distribuição e a influência de confundidores não medidos que seriam necessárias para inverter as conclusões-chave. Também aplicámos esta abordagem, originalmente descrita por Lin *et al*,²⁶ nas nossas análises anteriores dos riscos da vareniclina na população fumadora geral e descrevemos as implicações em maior

Quadro 3 Taxas de incidência de eventos e RR (IC de 95%) de grupos farmacológicos para todos os eventos durante 6 meses de seguimento

Acontecimento	Doente-anos	Número de eventos	Incidência de eventos por 1000 doente-anos	RR (IC de 95%)	
				Bruta	Ajustada*
Doença cardíaca isquêmica					
TSN	5061	417	82,4	1	1
Bupropiona	172	11	64,0	0,78 (0,43 a 1,42)	1,18 (0,64 a 2,15)
Vareniclina	1756	128	72,9	0,89 (0,73 a 1,08)	1,02 (0,83 a 1,24)
AVC					
TSN	5140	155	30,2	1	1
Bupropiona	175	3	17,1	0,57 (0,18 a 1,79)	0,62 (0,20 a 1,96)
Vareniclina	1780	34	19,1	0,63 (0,44 a 0,92)	0,76 (0,52 a 1,11)
Insuficiência cardíaca					
TSN	5148	118	22,9	1	1
Bupropiona	175	1	5,7	0,25 (0,03 a 1,79)	0,40 (0,06 a 2,89)
Vareniclina	1783	18	10,1	0,44 (0,27 a 0,72)	0,56 (0,34 a 0,92)
Doença vascular periférica					
TSN	5156	93	18,0	1	1
Bupropiona	175	1	5,7	0,32 (0,04 a 2,28)	0,49 (0,07 a 3,56)
Vareniclina	1784	17	9,5	0,53 (0,32 a 0,89)	0,62 (0,37 a 1,05)
Arritmia					
TSN	5134	174	33,9	1	1
Bupropiona	174	4	23,0	0,68 (0,25 a 1,83)	0,92 (0,34 a 2,50)
Vareniclina	1777	38	21,4	0,63 (0,44 a 0,90)	0,84 (0,59 a 1,20)
Depressão					
TSN	4989	686	137,5	1	1
Bupropiona	171	17	99,4	0,72 (0,45 a 1,17)	0,73 (0,45 a 1,18)
Vareniclina	1745	167	95,7	0,70 (0,59 a 0,83)	0,73 (0,61 a 0,86)
Automutilação					
TSN	5174	36	7,0	1	1
Bupropiona	175	1	5,7	0,82 (0,12 a 6,00)	0,90 (0,12 a 6,58)
Vareniclina	1786	9	5,0	0,72 (0,35 a 1,51)	0,78 (0,37 a 1,63)

* Ajustado para idade, sexo, estatuto socioeconômico, score de dispneia do Medical Research Council, Strategic Health Authority de clínica geral, comorbilidades (ou seja, diabetes, úlcera péptica, doença renal, doença reumatológica ou doença oncológica), abuso do álcool e qualquer registo de acontecimentos neuropsiquiátricos e cardiovasculares de interesse que ocorreram antes da entrada do doente na coorte. TSN, terapêutica de substituição de nicotina.

Quadro 4 RR (IC de 95%) de eventos durante 6 meses de seguimento nas amostras emparelhadas de score de propensão RR (IC de 95%)

Eventos	RR (IC de 95%)	
	Bupropiona vs. TSN	Vareniclina vs. TSN
Doença cardíaca isquêmica	1,23 (0,49 a 3,12)	0,97 (0,75 a 1,24)
AVC	0,49 (0,12 a 1,95)	1,06 (0,65 a 1,75)
Insuficiência cardíaca	0,99 (0,06 a 15,89)	0,77 (0,41 a 1,45)
Doença vascular periférica	0,99 (0,06 a 15,80)	0,57 (0,31 a 1,05)
Arritmia	3,96 (0,44 a 35,41)	1,12 (0,70 a 1,81)
Depressão	0,75 (0,40 a 1,41)	0,68 (0,55 a 0,83)
Automutilação	0,49 (0,04 a 5,43)	0,60 (0,26 a 1,37)

TSN, terapêutica de substituição de nicotina.

detalhe.¹¹ Em resumo, concluímos ser improvável que os nossos achados sejam confundidos a ponto de obscurecer um maior risco da vareniclina.

Outro ponto de debate é a utilização neste estudo de dados recolhidos de forma rotineira. A nossa definição de DPOC baseou-se em códigos de diagnóstico introduzidos por médicos de clínica geral nos registos clínicos eletrónicos dos doentes. Combinámos códigos de DPOC com códigos de medições de espirometria e de dispneia e excluímos os doentes de idade inferior a 35 anos, de modo a aumentar a validade da nossa definição. Contudo, não dispúnhamos de dados individuais dos doentes no que respeita à função pulmonar aquando da inclusão na nossa coorte. Por isso, pode ter ocorrido classificação incorreta, e não foi possível realizar uma análise mais refinada de acordo com os diferentes estádios de gravidade da DPOC.

Adicionalmente, esta base de dados de rotina não incluía variáveis de potencial interesse, tais como a adesão à medicação, níveis de tabagismo anteriores e aquando do registo dos dados e resultados finais da cessação tabágica durante o seguimento. Não nos foi possível avaliar os sintomas neuropsiquiátricos

descritos pela FDA como sintomas «diferenciados», como perturbações do humor que envolvem agressão.³⁰ Apesar de tudo, os eventos neuropsiquiátricos avaliados no nosso estudo estão entre os aeventos mais importantes e estão incluídos na caixa de advertência. Por último, o tamanho da amostra para as análises estatísticas era bastante pequeno, pois somente 350 doentes com DPOC tinham utilizado esta medicação, o que resultou em grandes IC relativamente ao RR de alguns eventos adversos. Consequentemente, para esses eventos adversos, os valores estimados a partir dos modelos estatísticos têm de ser interpretados com precaução.

Uma mais-valia importante deste trabalho reside no facto de termos realizado o primeiro estudo em larga escala sobre esta matéria nesta população de doentes, com um tamanho de amostra de 3574 doentes com DPOC que tinham tomado vareniclina (e 14 350 doentes com DPOC no total). Em segundo lugar, investigámos os eventos adversos neuropsiquiátricos e cardiovasculares mais importantes em simultâneo e empregando a mesma metodologia. Em terceiro lugar, o nosso estudo tem elevada validade externa devido à utilização de dados de doentes do mundo real recolhidos junto de vários consultórios de clínica geral espalhados pela Inglaterra (um país com um sistema de saúde nacional no qual todos os membros da comunidade, independentemente do estatuto socioeconómico, têm acesso gratuito e rápido a tratamentos para cessação tabágica). Por último, planeámos a metodologia empregue no nosso estudo e descrevemos a mesma em grande detalhe, antes da análise e interpretação dos dados, num protocolo analisado por especialistas.¹⁸

Concluímos que, em fumadores com DPOC, é pouco provável que a vareniclina e a bupropiona estejam associadas a um maior risco de eventos adversos neuropsiquiátricos ou cardiovasculares graves comparativamente à TSN.

Afiliações dos autores

¹Addiction Research and Clinical Epidemiology Unit, Medical Faculty of the HeinrichHeine, Institute of General

Quadro 5 RR (IC de 95%) de automutilação durante 6 meses de seguimento em utilizadores de vareniclina versus TSN, ajustado para um confundidor binário não medido com um RR de 3

P0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
P1	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
0,0	0,78 (0,37 a 1,63)	0,64 (0,44 a 1,96)	1,09 (0,52 a 2,28)	1,25 (0,59 a 2,61)	1,4 (0,67 a 2,93)	1,56 (0,74 a 3,26)	1,72 (0,81 a 6,59)	1,87 (0,89 a 3,91)	2,03 (0,96 a 4,24)	2,18 (1,04 a 4,56)	2,34 (1,11 a 4,89)
0,1	0,65 (0,31 a 1,36)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,91 (0,43 a 1,9)	1,04 (0,49 a 2,17)	1,17 (0,56 a 2,45)	1,3 (0,62 a 2,72)	1,43 (0,68 a 2,99)	1,56 (0,74 a 3,26)	1,69 (0,8 a 3,53)	1,82 (0,86 a 3,8)	1,95 (0,93 a 4,08)
0,2	0,56 (0,26 a 1,16)	0,67 (0,32 a 1,4)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,89 (0,42 a 1,86)	1,04 (0,48 a 2,1)	1,11 (0,53 a 2,33)	1,23 (0,58 a 2,56)	1,34 (0,63 a 2,79)	1,45 (0,69 a 3,03)	1,56 (0,74 a 3,26)	1,67 (0,79 a 3,49)
0,3	0,49 (0,23 a 1,02)	0,59 (0,28 a 1,22)	0,68 (0,32 a 1,43)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,88 (0,42 a 1,83)	0,98 (0,46 a 2,04)	1,07 (0,51 a 2,24)	1,17 (0,56 a 2,65)	1,27 (0,63 a 2,85)	1,37 (0,65 a 3,06)	1,46 (0,69 a 3,06)
0,4	0,43 (0,21 a 0,91)	0,52 (0,25 a 1,09)	0,61 (0,29 a 1,27)	0,69 (0,33 a 1,45)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,87 (0,41 a 1,81)	0,95 (0,45 a 1,99)	1,04 (0,49 a 2,17)	1,13 (0,53 a 2,35)	1,21 (0,58 a 2,54)	1,3 (0,62 a 2,72)
0,5	0,39 (0,19 a 0,82)	0,47 (0,22 a 0,98)	0,55 (0,26 a 1,14)	0,62 (0,3 a 1,3)	0,7 (0,33 a 1,47)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,86 (0,41 a 1,79)	0,94 (0,44 a 1,96)	1,01 (0,48 a 2,12)	1,09 (0,52 a 2,28)	1,17 (0,56 a 2,45)
0,6	0,35 (0,17 a 0,74)	0,43 (0,2 a 0,89)	0,5 (0,24 a 1,04)	0,57 (0,27 a 1,19)	0,64 (0,3 a 1,33)	0,71 (0,34 a 1,48)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,85 (0,4 a 1,78)	0,92 (0,44 a 1,93)	0,99 (0,47 a 2,07)	1,06 (0,5 a 2,22)
0,7	0,33 (0,15 a 0,68)	0,39 (0,19 a 0,82)	0,46 (0,22 a 0,95)	0,52 (0,25 a 1,09)	0,59 (0,28 a 1,22)	0,65 (0,31 a 1,36)	0,72 (0,34 a 1,49)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,85 (0,4 a 1,77)	0,91 (0,43 a 1,9)	0,98 (0,46 a 2,04)
0,8	0,3 (0,14 a 0,63)	0,36 (0,17 a 0,75)	0,42 (0,2 a 0,88)	0,48 (0,23 a 1)	0,54 (0,26 a 1,13)	0,6 (0,28 a 1,25)	0,66 (0,31 a 1,38)	0,72 (0,34 a 1,5)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,84 (0,4 a 1,76)	0,9 (0,43 a 1,80)
0,9	0,28 (0,13 a 0,58)	0,33 (0,16 a 0,7)	0,39 (0,19 a 0,82)	0,45 (0,21 a 0,93)	0,5 (0,24 a 1,05)	0,56 (0,26 a 1,16)	0,61 (0,29 a 1,28)	0,67 (0,32 a 1,4)	0,72 (0,34 a 1,51)	0,78 (0,37 a 1,63)	0,84 (0,4 a 1,75)
1,0	0,26 (0,12 a 0,54)	0,31 (0,15 a 0,65)	0,36 (0,17 a 0,76)	0,42 (0,2 a 0,87)	0,47 (0,22 a 0,98)	0,52 (0,25 a 1,09)	0,57 (0,27 a 1,2)	0,62 (0,3 a 1,3)	0,68 (0,32 a 1,41)	0,73 (0,35 a 1,52)	0,78 (0,37 a 1,63)

Este quadro mostra em que medida o RR observado (linha diagonal de células com margem pontilhada) se alteraria na presença de um confundidor não medido com um RR de três e diferentes combinações de taxas de prevalência entre os grupos de utilizadores: P1/P0 = prevalência do confundidor não medido entre utilizadores de vareniclina (P1) e TSN (P0). As células preenchidas a cinzento assinalam as situações nas quais a vareniclina estaria associada a um acréscimo significativo do risco do evento. Estes cálculos baseiam-se em: Lin *et al.* Biometrics 1998; 54: 948 - 63 (equação 2.9). TSN, terapêutica de substituição de nicotina.

Practice, University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

²Department of Family Medicine, CAPRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

³Allergy & Respiratory Research Group, Centre for Medical Informatics, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

⁴Cancer Research UK Health Behaviour Research Centre, University College London, London, UK

⁵MHEHS School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

⁶Division of General Internal Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Agradecimentos Reconhecemos o contributo das práticas do EMIS que contribuíram para o QResearch, a Universidade de Nottingham e o EMIS para o estabelecimento, desenvolvimento e apoio para o banco de dados e fornecimento dos dados para este projeto de pesquisa. Nós agradecemos especificamente à professora Julia Hippisley-Cox pelo seu conselho e apoio na realização deste estudo.

Contribuições DK teve a ideia original para este estudo, redigiu o seu pedido de financiamento a este artigo. Ele teve acesso total a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise de dados. WV e DK escreveram o script estatístico e analisaram os dados. Todos os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo, reviram o artigo e deram aprovação final da versão a ser publicada.

Financiamento Prémio QInnovation (fornecido pelo provedor de software EMIS e pela Universidade de Nottingham), com o apoio adicional do Ministério da Inovação, Ciência e Pesquisa do Estado Federal Alemão da Renânia do Norte-Vestefália ("NRW-Rückkehrprogramm"), Cancer Research UK, Medical Research Council e The Commonwealth Fund. O financiador forneceu acesso ao banco de dados QResearch, que incluiu a recolha e gestão de dados. O financiador não era envolvido com a concepção e realização do estudo; análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de enviar o manuscrito para publicação.

Conflitos de interesses DK recebeu uma concessão irrestrita da Pfizer para um julgamento iniciado pelo investigador sobre a eficácia da prática de aconselhamento de enfermagem e vareniclina para cessação do tabagismo na atenção primária (Registro de ensaio holandês NTR3067). RW recebeu subsídios, taxas pessoais e apoio não financeiro da Pfizer, GSK e J & J e taxas pessoais da Novartis. CPVS recebeu uma bolsa de pesquisa sem restrições da Pfizer. Nada disso foi diretamente relacionado a este estudo. Além disso, os fabricantes de vareniclina e bupropiona não estavam envolvidos durante qualquer estágio durante este projeto. DK foi apoiada por uma bolsa de pesquisa ("NRW Rückkehrprogramm") do Ministério da Inovação, Ciência e Pesquisa do Estado Federal Alemão da Renânia do Norte-Vestefália. AS foi apoiada pelo Instituto Farr, que é apoiado por um consórcio de financiadores liderados pelo Medical Research Council e The Commonwealth Fund, uma fundação independente privada com sede em Nova Iorque; As opiniões aqui apresentadas são as dos autores e não necessariamente as do The Commonwealth Fund, seus diretores ou funcionários.

Aprovação ética O nosso protocolo foi revisado independentemente pela revisão QR do Conselho Científico e cumpriu os requisitos do comité de ética da pesquisa de Trent.

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

REFERÊNCIAS

- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD006103.
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, *et al.* Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD000031.
- van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, *et al.* Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010744.
- US Food and Drug Administration, FDA alert [July 1, 2009]: Information for Healthcare Professionals: Varenicline (marketed as Chantix) and Bupropion (marketed as Zyban, Wellbutrin and generics). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169986.htm> (accessed 3 Jan 2017).
- US Food and Drug Administration, Drug Safety Communication [December 16, 2016]: FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532221.htm> (accessed 3 Jan 2017).
- Antonenelli RM, Benowitz NL, West R, *et al.* Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507–20.
- Prochaska JJ, Hilton JE. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856.
- Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA* 2014;311:193–4.
- Sterling LH, Windle SB, Filion KB, *et al.* Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016;5:pil: e002849.
- Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;345: e7176.
- Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, *et al.* Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:761–8.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease (2017 report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc, 2017. <http://goldcopd.org> (accessed 4 Jan 2017).
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic pulmonary disease. Updated 2015. NHLBI/WHO, 2015. <http://www.goldcopd.com> (accessed 20 Mar 2015).
- Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, *et al.* Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015;46:61–79.
- Tønnesen P, Carrozzi L, Lagerström KO, *et al.* Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390–417.
- Huang Y, Lewis S, Britton J. Use of varenicline for smoking cessation treatment in UK primary care: an association rule mining analysis. *BMC Public Health* 2014;14:1–5.
- Andreas S, Chenot JF, Diebold R, *et al.* Effectiveness of varenicline as an aid to smoking cessation in primary care: an observational study. *Eur Addict Res* 2013;19:47–54.
- Kotz D, Simpson C, Viechtbauer W, *et al.* Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. *BMJ Open* 2014;4:e005281.
- US Food and Drug Administration, FDA Briefing Document. Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. October 16, 2014. Chantix and Serious Neuropsychiatric Adverse Events. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM418705.pdf> (accessed 20 May 2015).
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, *et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:581–6.
- Thomas KH, Martin RM, Davies NM, *et al.* Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide and self-harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704.
- Gunnell D, Irvine D, Wise L, *et al.* Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009;339: b3805.
- Singh S, Loke YK, Spangler JG, *et al.* Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2011;183:1359–66.
- Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Health and deprivation: inequality and the North. London: Croom Helm, 1988.
- Khan NF, Perera R, Harper S, *et al.* Adaptation and validation of the Charlson Index for Read/OXSMIS coded databases. *BMC Fam Pract* 2010;11:1.
- Lin DY, Psaty BM, Kronmal RA. Assessing the sensitivity of regression results to unmeasured confounders in observational studies. *Biometrics* 1998;54:948–63.
- Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, *et al.* Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD. *Chest* 2011;139:591–9.
- Meyer TE, Taylor LG, Xie S, *et al.* Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013;108:203–10.
- Cunningham FE, Hur K, Dong D, *et al.* A comparison of neuropsychiatric adverse events during early treatment with varenicline or a nicotine patch. *Addiction* 2016;111:1283–92.
- US Food and Drug Administration. Transcript for the 16 October 2014 Joint Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSARM). <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm394880.htm> (accessed 9 Jul 2015).

XOTERNA® BREEZHALER®

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

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

1 VEZ DIA*

xoterna®
breezhaler®

Indacaterol/glicopirrónio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA[†]*



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

1. RCM XOTERNA® BREEZHALER® 11/2016.

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

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

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

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

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

Xoterna Breezhaler 85 microgramas/43 microgramas, pó para inalação, cápsulas (indacaterol/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 sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de Xoterna Breezhaler. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** ♦ Xoterna Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração ♦ **asma:** não deve ser usado no tratamento da asma, os agonistas beta-, -adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma ♦ **utilização aguda:** não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasma ♦ **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento

com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **broncospasma paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncospasma paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa ♦ **efeitos anticolinérgicos relacionados com 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 tireotóxicas, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-, -adrenérgicos ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-, -adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG) ♦ **hipocaliémia:** os agonistas beta-, -adrenérgicos podem produzir hipocaliémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocaliémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas ♦ **hiperglicemia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-, -adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO:** Informação relacionada com indacaterol – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-, -adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização ♦ os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocaliémico dos agonistas beta-, -adrenérgicos ♦ a inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrónio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catíons orgânicos. **EFETOS INDESEJÁVEIS:** O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento foram tosse, nasofaringite e cefaleias. **Reações adversas de Xoterna Breezhaler:** ♦ **Muito frequentes (≥1/10):** infeção do trato respiratório superior ♦ **Frequentes (≥1/100, <1/10):** nasofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicemia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, pirexia¹⁾, dor torácica ♦ **Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100):** angioedema, insónia, glaucoma²⁾, doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, disfonía, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/enxameia, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga ♦ **Raros (≥1/10.000, <1/1.000):** parestesias.³⁾ Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medifar-Produtos Farmacéuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1.ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escalação de comparticipação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_1_EC_V06

Número verde: 800 204 661

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

GRUPO
MEDIFAR
Compromisso com a Saúde

ARTIGO ORIGINAL

A exposição ocupacional a pesticidas está associada a obstrução fixa das vias aéreas na meia-idade

Sheikh M Alif,¹ Shyamali c Dharmage,^{1,2} Geza Benke,³ Martine Dennekamp,^{3,4} John a Burgess,¹ Jennifer I Perret,^{1,5} Caroline J Lodge,¹ Stephen Morrison,⁶ David Peter Johns,⁷ Graham G Giles,^{1,2,8} Lyle C Gurrin,^{1,2} Paul S Thomas,⁹ John Ilewelyn Hopper,¹ Richard Wood-Baker,⁷ Bruce R Thompson,¹⁰ Iain H Feather,^{11,12} Roel Vermeulen,¹³ Hans Kromhout,¹³ E Haydn Walters,^{1,3,7} Michael J Abramson,³ Melanie Claire Matheson^{1,2}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209665>).

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

Correspondência para

Professor Shyamali c Dharmage, Head of the allergy and lung Health Unit, centre for epidemiology and Biostatistics, School of Population and global Health, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, the University of Melbourne, level 3, 207 Bouverie St, carlton 3010; s.dharmage@unimelb.edu.au

Recebido a 2 de novembro de 2016

Revisto a 24 de abril de 2016

Aceite a 1 de maio de 2017

Publicado primeiro online a 20 de junho de 2017

RESUMO

Fundamentação Estudos baseados na população descobriram evidências de uma relação entre a exposição ocupacional e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), mas estes estudos revelam-se limitados devido à utilização de espirometria pré-broncodilatador. É crucial estabelecer esta relação utilizando valores de espirometria pós-broncodilatador, pois as exposições ocupacionais constituem um fator de risco modificável da DPOC.

Objetivos Investigar as associações entre exposições ocupacionais e a obstrução fixa das vias aéreas utilizando espirometria pós-broncodilatador.

Métodos Mil trezentos e trinta e cinco participantes foram incluídos no seguimento realizado de 2002 a 2008 do Estudo de Saúde Longitudinal na Tasmânia (TAHS, do inglês *Tasmanian Longitudinal Health Study*). Foram realizados testes de espirometria e empregues históricos de trabalho para recolher informações sobre o historial ocupacional. Foi utilizada a matriz «*ALOHA plus Job Exposure Matrix*» para atribuir exposições ocupacionais, e definida como exposição em qualquer altura e unidade de exposição (UE) cumulativa-anos. A obstrução fixa das vias aéreas foi definida por um rácio FEV₁/FVC pós-broncodilatador <0,7 e o limite inferior do normal (LIN). Foram utilizadas regressões logísticas multinominais para investigar potenciais associações, controlando simultaneamente possíveis confundidores.

Resultados A exposição em qualquer altura a poeiras biológicas (risco relativo (RR) = 1,58, IC de 95%, 1,01 a 2,48), pesticidas (RR = 1,74, IC de 95%, 1,00 a 3,07) e herbicidas (RR = 2,09, IC de 95%, 1,18 a 3,70) foi associada a obstrução fixa das vias aéreas. A UE (Unidade de Exposição) cumulativa-anos para todos os pesticidas (RR = 1,11, IC de 95%, 1,00 a 1,25) e herbicidas (RR = 1,15, IC de 95%, 1,00 a 1,32) também foram associados a obstrução fixa das vias aéreas. Adicionalmente, a exposição a todos os pesticidas revelou estar consistentemente associada a bronquite crônica e a sintomas que são consistentes com obstrução fixa das vias aéreas. As exposições em qualquer altura a poeiras de minerais, gases/fumos e vapores, gases, poeiras ou fumos, apenas foram associadas a obstrução fixa das vias aéreas em não asmáticos.

Conclusões As exposições a pesticidas e herbicidas foram associadas a obstrução fixa das vias aéreas e a bronquite crônica. A exposição a poeiras biológicas também foi associada a obstrução fixa das vias aéreas em não asmáticos. Minimizar a exposição ocupacional a estes agentes pode ajudar a reduzir o impacto da DPOC.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), caracterizada por obstrução das vias aéreas (OVA) fixa pós-broncodilatador (BD), é uma condição respiratória debilitante crônica e uma causa crescente de mortalidade e morbilidade a nível mundial.¹ O tabagismo continua a constituir o fator de risco predominante para o desen-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Quais são as associações entre a exposição ocupacional e a obstrução fixa das vias aéreas?

Que conclusão foi alcançada?

► Este estudo demonstrou que as exposições a pesticidas e herbicidas estavam associadas a obstrução fixa das vias aéreas, bronquite crônica e sintomas respiratórios.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo é o primeiro a descrever uma associação entre a exposição a todos os pesticidas e a obstrução fixa das vias aéreas, tendo determinadas exposições sido associadas a obstrução fixa das vias aéreas apenas em não asmáticos mas não em asmáticos.

volvimento de DPOC.² No entanto, está agora comprovado que os não fumadores também desenvolvem DPOC e o interesse em torno dos fatores de risco de desenvolvimento de DPOC não relacionados com o tabagismo tem aumentado exponencialmente no passado recente.³ As exposições ocupacionais constituem um importante e potencial fator de risco modificável para o desenvolvimento de DPOC, e embora os estudos baseados na população realizados até à data tenham proporcionado informações valiosas sobre a importância destas exposições no desenvolvimento de DPOC, esses estudos revelaram limitações importantes.

Recentemente, realizámos uma análise sistemática, que avaliou a associação entre a exposição ocupacional a poeiras, gases e fumos, e a DPOC em estudos baseados na população que empregaram matrizes de exposição laborais.⁴ A nossa análise descobriu uma associação geral entre as exposições ocupacionais a poeiras de minerais e gases/fumos e a DPOC. No entanto, os resultados variaram em função das definições de DPOC e, até à data, apenas um dos estudos realizados empregou valores de espirometria pós-BD para definir a DPOC.⁵ Esta é uma limitação importante na literatura atual, dado a medição pós-BD da OVA representar a «regra de ouro» para definir a OVA fixa,⁶ a qual constitui a característica distintiva da

Para citar: Alif SM, Dharmage SC, Benke G, et al. Thorax 2017;72:990–997.

DPOC.¹ Esse único estudo que utilizou valores de espirometria pós-BD para definir OVA não encontrou nenhuma associação entre poeiras, gases/fumos e a OVA fixa.⁵

Contudo, a faixa etária desta coorte era bastante alargada e mais de um quarto da coorte tinha menos de 45 anos. Isto demonstra uma outra limitação dos estudos existentes nesta área: utilizam coortes relativamente jovens, com poucas probabilidades de terem desenvolvido OVA fixa significativa. Além disso, foram poucos os estudos baseados na população que investigaram os efeitos de exposições ocupacionais ao longo de toda a vida durante todo o percurso laboral de um indivíduo,^{5,7,8} o que permitiria avaliar a exposição cumulativa.⁹ A nossa análise sistemática concluiu que a combinação de coortes jovens com a medição pré-BD da função pulmonar e a falta de avaliação de exposições ocupacionais ao longo de toda a vida demonstram a necessidade de mais estudos nesta área focados nestas questões.

Outra limitação da literatura existente em torno das exposições ocupacionais e a DPOC, reside na ausência de estudos que examinem as exposições a pesticidas. São cada vez as evidências de que a exposição a pesticidas está associada a sintomas e doenças respiratórias, sendo as evidências mais sólidas no caso da asma.^{10,11} Estudos recentes realizados nos Países Baixos descobriram uma associação entre pesticidas e a DPOC¹² e o declínio da função pulmonar.¹³ Contudo, estes estudos revelam-se, mais uma vez, limitados pela utilização de valores de espirometria pré-BD, que não permitem a identificação de OVA fixa.

Tendo em conta as limitações dos estudos realizados até à data, investigámos a associação entre a exposição ocupacional e a DPOC empregando valores de espirometria pós-BD numa população geral. Explorámos a exposição em qualquer altura e a unidade de exposição (UE) cumulativa-anos da exposição ocupacional. Alguns dos resultados deste estudo foram publicados previamente de forma resumida.¹⁴

MÉTODOS

Incluímos os participantes no seguimento realizado de 2002 a 2008 do Estudo de Saúde Longitudinal na Tasmânia (TAHS, do inglês *Tasmanian Longitudinal Health Study*) baseado na população, cujos dados foram relatados num outro documento¹⁵ e se encontram resumidos na figura 1. Resumidamente, o TAHS teve início em 1968, quando todas as crianças com 7 anos de idade ($n = 8583$) que frequentavam a escola na Tasmânia foram incluídas num estudo sobre a asma. Os pais dessas crianças responderam a um questionário sobre saúde respiratória e as crianças foram submetidas a um exame clínico e a medições da função pulmonar. Os inquéritos de seguimento tiveram lugar em 1974, 1979 e 1991, quando essas crianças atingiram os 12, 18 e 30 anos de idade, respetivamente. O seguimento de 2002 a 2008 teve início em 2002, quando os participantes estavam na quinta década de vida. Rastreámos 7562 (88,1%) dos participantes da coorte original de 1968, obtendo uma morada residencial desses participantes e realizando um inquérito postal; 5729 (78,4%) dos participantes responderam a esse inquérito. Um subgrupo destes inquiridos, selecionado em função da participação em seguimentos anteriores e enriquecido para participantes com antecedentes de asma e bronquite, foi convidado a participar num estudo laboratorial mais detalhado, tendo sido obtidas informações utilizando questionários, testes da função pulmonar pré-BD e pós-BD, testes cutâneos por picada, testes de volumes pulmonares e testes da capacidade de difusão pulmonar. Dos 2387 indivíduos convidados, 1397 (58,6%) participaram na avaliação laboratorial completa, 354 (14,8%) responderam apenas a um questionário telefónico e 636 (26,7%) abandonaram o estudo.

O seguimento de 2002 a 2008 foi aprovado pela Comissão de Ética para a Investigação em Seres Humanos da Universidade de Melbourne (HREC n.º 040375). Todos os participantes assinaram um consentimento informado.

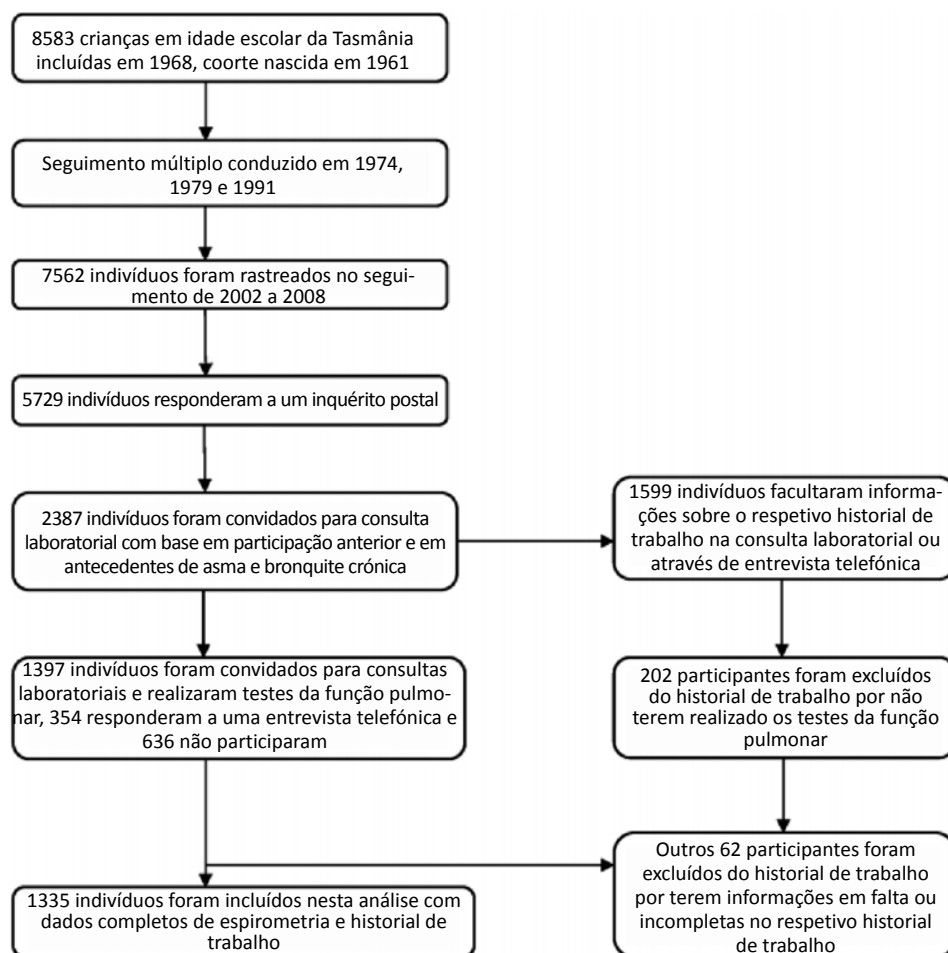


Figura 1 Fluxograma do *Tasmanian Longitudinal Health Study*.

Recolha de dados

A função pulmonar pré-BD e pós-BD foram medidas com o espirómetro *Easysone Ultrasonic* (ndd, Medizintechnik, AG, Suíça). Foi solicitado aos participantes que não fumassem durante 4 a 6 horas antes do teste. O FEV₁ e FVC foram medidos de acordo com as linhas de orientação internacionais, sendo registados os valores mais elevados do FEV₁ e do FVC obtidos a partir de três testes aceitáveis e repetíveis.¹⁶ Os testes de espirometria foram repetidos 10 a 15 minutos após administração de um broncodilatador de curta duração (200 µg de salbutamol) por via de um espaçador.

Definições de resultados

A OVA fixa foi definida de acordo com os critérios da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (GOLD, do inglês *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*): rácio de FEV e FVC pós-BD (FEV/FVC) <0,70.¹⁷ Também utilizámos o limite inferior do normal (LIN) para definir OVA fixa, com base nas equações de regressão da Iniciativa Global para a Função Pulmonar (GLI, do inglês *Global Lung Function Initiative*) 2012.¹⁸

- ▶ A bronquite crónica foi definida como correspondendo a tosse com expectoração na maior parte dos dias durante, pelo menos, 3 meses de cada ano durante 2 anos consecutivos.¹⁷
- ▶ A tosse crónica foi definida como correspondendo a tosse habitual sem constipação na maior parte dos dias durante, pelo menos, 3 meses e durante, pelo menos, 2 anos.
- ▶ A expectoração crónica foi definida como correspondendo a expectoração habitual sem constipação na maior dos dias durante, pelo menos, 3 meses e durante, pelo menos, 2 anos.
- ▶ A dispneia foi definida como correspondendo a falta de ar ao caminhar apressadamente em terreno plano ou ao subir uma pequena colina.

Exposições ocupacionais

As exposições ocupacionais foram classificadas utilizando o historial de trabalho ao longo da vida obtido junto dos participantes durante a consulta laboratorial ou a entrevista telefónica. Um total de 1599 participantes facultaram históricos laborais completos, mas esta análise incluiu apenas 1335 participantes que realizaram testes de espirometria no seguimento de 2002 a 2008 e tinham facultado um historial de trabalho. Foi solicitado aos participantes que indicassem os empregos que tinham tido ao longo da vida, incluindo profissão, nome da indústria, nome da entidade patronal e anos em que tinham iniciado e cessado funções nesses empregos. As profissões indicadas pelos participantes foram codificadas de acordo com a classificação de quatro dígitos da Classificação Internacional Tipo de Profissões (CITP) de 1988.¹⁹ Estes códigos foram, em seguida, utilizados para estabelecer exposições ocupacionais a poeiras biológicas, poeiras de minerais, gases/fumos, vapores, gases, poeiras ou fumos (VGDF), a todos os pesticidas, herbicidas e inseticidas utilizando uma versão modificada da «*ALOHA Job Exposure Matrix*» (Matriz de Exposição Profissional ALOHA) designada por «*ALOHA plus Job Exposure Matrix*».¹² Com base nos códigos das profissões, a «*ALOHA plus Job Exposure Matrix*» classificou os participantes nas categorias «sem exposição», «baixa exposição» ou «alta exposição». Para esta análise, combinámos as categorias de «baixa exposição» e «alta exposição», dado o pequeno número de participantes no grupo de «baixa exposição» limitar a análise estatística. A exposição em qualquer altura foi calculada somando as exposições em todos os empregos ocupados por cada participante. Caso os participantes tivessem dois empregos diferentes ao mesmo tempo, a média das exposições era calculada para ambos os empregos e arredondada para o número inteiro mais próximo (0,5 = 1 e 1,5 = 2).¹²

A «*ALOHA plus Job Exposure Matrix*» também foi utilizada para calcular a UE cumulativa-anos, multiplicando-se o

número de anos trabalhados pela intensidade da exposição (isto é, «baixa exposição» ou «alta exposição») para cada emprego e somando-se em seguida para cada participante ao longo de todo o historial de trabalho. De modo a permitir a combinação dos grupos de «baixa exposição» e «alta exposição», os anos de exposição foram ponderados por quatro para a «alta exposição» e por um para a «baixa exposição».^{5, 7} Esta UE cumulativa-anos foi calculada para cada um dos tipos de exposição e variável contínua escalonada de exposição cumulativa por 10 anos. Os participantes com anos em falta no respetivo historial de trabalho foram excluídos da análise da UE cumulativa-anos, pelo que foram incluídos 1255 participantes na análise não ajustada.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Stata V.13.1* (*StataCorp, College Station, Texas, EUA*). A prevalência na população dos resultados foi estimada sob a forma de percentagens observadas com IC de 95% em função da distribuição binomial. As prevalências estimadas foram calculadas utilizando ponderação de probabilidade inversa de inclusão para ajustar para a amostra enriquecida do seguimento de 2002 a 2008. As associações entre resultados e exposições ocupacionais foram estimadas utilizando modelos de regressão logística multinomial. Ajustámos para sexo, tabagismo, maços-anos, asma na infância e na idade adulta e estatuto socioeconómico na infância e na idade adulta. Devido à correlação entre qualquer exposição a VGDF e exposição a todos os pesticidas (consultar *online* o quadro suplementar 6), todos os modelos que examinaram exposições a poeiras biológicas, poeiras de minerais, gases/fumos ou a VGDF foram adicionalmente ajustados para exposição em qualquer altura a todos os pesticidas. De forma semelhante, os modelos que examinaram a exposição a todos os pesticidas, herbicidas ou inseticidas foram adicionalmente ajustados para exposição a VGDF.

A modificação de efeito por sexo, tabagismo e presença de asma foi avaliada através da inclusão de termos de interação (exposição ocupacional × sexo, exposição ocupacional × tabagismo, exposição ocupacional × presença de asma) nos modelos. Realizámos uma análise de imputação múltipla para imputar os valores de confundidores em falta e comparámos esta análise com a análise de casos completos. Os resultados da análise imputada não diferiram dos resultados da análise de casos completos, estando os resultados da análise de imputação disponíveis *online* nos quadros suplementares 3, 4 e 5). Considerou-se um valor $p \leq 0,05$ como sendo estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características da população do estudo

Uma comparação de respondedores e não respondedores ao estudo laboratorial e ao inquérito postal, no que respeita às características selecionadas, pode ser encontrada *online*, no quadro suplementar 1. Resumidamente, as características selecionadas dos participantes que realizaram o estudo laboratorial e dos que não realizaram esse estudo eram semelhantes. O Quadro 1 apresenta as características dos participantes incluídos no estudo. A idade média dos participantes era de 44,8 anos (DP de $\pm 0,8$), mais de metade (51,6%) eram homens, 87,4% estavam empregados aquando da realização do estudo e 25,1% eram fumadores, com um historial de tabagismo mediano de 21 maços-anos (Quadro 1). A diferença na prevalência de OVA fixa era muito pequena utilizando os critérios GOLD (6%; IC de 95%, 4,8 a 7,6) ou do LIN (6%; IC de 95%, 4,8 a 7,5). A prevalência de bronquite crónica era de 8,6% (IC de 95%, 7,6 a 9,9) e de dispneia era de 12,1% (IC de 95%, 10,4 a 14,1). Mais de 28% de todos os participantes jamais relatara asma.

Exposição em qualquer altura

O Quadro 2 mostra a associação entre exposição em qualquer altura e OVA fixa, bronquite crónica e sintomas respiratórios. A

Quadro 1 Características da população

Características do estudo	n (%) [*]	IC de 95%
Idade, anos (média, DP) (n = 1334)	44,8 (0,8)	44,7 a 44,9
Sexo, % (n = 1335)		
Homens	684 (51,6)	48,5 a 54,9
Mulheres	651 (48,3)	45,0 a 51,5
História de tabagismo (n = 1330)		
Nunca, n (%)	566 (45,3)	42,1 a 48,6
No passado, n (%)	394 (29,6)	26,7 a 32,6
Maços-anos, mediana (IIQ) (n = 1292)	7,5 (2-17)	
Aquando da realização do estudo, n (%)	370 (25,1)	22,4 a 27,9
Maços-anos, mediana (IIQ) (n = 1292)	21 (10-30)	
Empregado aquando da realização do estudo, n (%) (n = 1332)	1136 (87,4)	85,2 a 89,3
Obstrução das vias aéreas (OVA) fixa		
OVA fixa-GOLD (n = 1335)	113 (6,0)	4,8 a 7,6
Estádio I: FEV ₁ /FVC < 0,7 e FEV ₁ ≥ 80%	62 (3,7)	2,7 a 5,1
Estádio II: FEV ₁ /FVC < 0,7 e FEV ₁ < 80%	51 (2,3)	1,7 a 3,2
OVA fixa-LIN (n = 1335)	112 (6,0)	4,8 a 7,5
Bronquite crônica (n = 1322)	246 (8,7)	7,6 a 9,9
Sintomas respiratórios		
Tosse crônica (n = 1316)	185 (8,8)	7,4 a 10,3
Expetoração crônica (n = 1317)	171 (6,8)	5,8 a 8,1
Dispneia (n = 1334)	227 (12,1)	10,4 a 14,1

^{*}As prevalências estimadas foram calculadas utilizando ponderação de probabilidade inversa de inclusão para ajustar para a amostra enriquecida do seguimento da quinta década.

OVA, obstrução das vias aéreas; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; LIN, limite inferior do normal.

exposição em qualquer altura a poeiras biológicas estava associada a OVA fixa (risco relativo (RR) = 1,58, IC de 95%, 1,01 a 2,48), ao passo que a exposição a poeiras de minerais estava associada a sintomas. A exposição em qualquer altura a gases/fumos não estava associada a OVA fixa nem a sintomas.

A exposição em qualquer altura a todos os pesticidas estava associada a OVA fixa definida de acordo com os critérios GOLD, a bronquite crônica e, também, a todos os sintomas respiratórios (quadro 2). A exposição em qualquer altura a herbicidas também estava associada a OVA fixa, bronquite crônica e tosse crônica. A exposição em qualquer altura a inseticidas estava associada a bronquite crônica e tosse crônica.

Utilizando a definição LIN para OVA fixa (quadro 2), encontramos uma associação significativa entre a exposição em qualquer altura a herbicidas e a OVA fixa e uma tendência de associação entre todos os pesticidas e inseticidas e OVA fixa. No geral, utilizando ambas as definições, verificamos que todos os pesticidas e os herbicidas estavam associados a OVA fixa.

UE cumulativa-anos

Por cada aumento de 10 anos na UE cumulativa-anos da exposição a poeiras biológicas, verificou-se um aumento de 7% da tosse crônica (RR = 1,07, IC de 95%, 1,00 a 1,15). As UE cumulativas-anos da exposição a poeiras de minerais e a gases e fumos estavam associadas a um aumento de 5% da dispneia (quadro 3). A UE cumulativa-anos da exposição a todos os pesticidas revelou estar consistentemente associada a ambas as definições de OVA fixa, bronquite crônica, tosse crônica e expetoração crônica. A UE cumulativa-anos da exposição a herbicidas revelou estar associada a OVA fixa e bronquite crônica. A UE cumulativa-anos da exposição a inseticidas revelou estar associada a um aumento de 15% da bronquite crônica (RR = 1,15, IC de 95%, 1,02 a 1,29).

Interações com sexo, tabagismo e presença de asma aquando do estudo

Explorámos as potenciais interações entre exposições ocupacionais e sexo, tabagismo e presença de asma aquando do estudo. Não encontramos quaisquer interações com o sexo ou com o tabagismo (dados não apresentados). No entanto, encontramos interações significativas entre a exposição em qualquer altura e a presença de asma aquando do estudo. Encontrámos uma inte-

ração significativa entre a presença de asma aquando do estudo e a exposição a poeiras biológicas ($p = 0,003$ para a interação), poeiras de minerais ($p = 0,03$ para a interação), gases/fumos ($p = 0,005$ para a interação) e VGDF ($p = 0,01$ para a interação) no caso da OVA fixa definida segundo os critérios GOLD (quadro 4). Para todas estas exposições ocupacionais, verificou-se uma associação com a OVA fixa no grupo de não asmáticos, mas não no grupo de asmáticos.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a examinar a OVA fixa utilizando a «regra de ouro» de medição representada pela espirometria pós-BD e duas medidas de exposição ocupacional, a exposição em qualquer altura e a UE cumulativa-anos ao longo da vida. Utilizando estas medidas sólidas, demonstrámos existirem associações significativas e consistentes entre a exposição a todos os pesticidas, a OVA fixa, a bronquite crônica e a tosse crônica. Somos os primeiros a mostrar que a exposição em qualquer altura a pesticidas está associada a OVA fixa e que as crescentes UE cumulativas-anos de exposição a pesticidas estão associadas a OVA fixa.

Vários estudos anteriores baseados no local de trabalho relataram uma crescente prevalência de sintomas respiratórios e reduzida função pulmonar entre agricultores e trabalhadores agrícolas expostos a pesticidas.²⁰⁻²³ Contudo, no que respeita à exposição a pesticidas e OVA, apenas foi publicado um estudo baseado na população. Este estudo examinou duas coortes dos Países Baixos e encontrou uma associação entre a OVA pré-BD em pessoas expostas a pesticidas numa coorte, e uma tendência no sentido de uma associação na outra coorte no caso da OVA moderada/grave (definida por um rácio FEV₁/FVC < 70% e FEV₁ < 80% pré-BD). Neste estudo, ambas as coortes empregaram valores de espirometria pré-BD para definir OVA, o que pode ter sobrestimado a prevalência de OVA. Essas coortes também utilizaram o emprego aquando da realização do estudo ou o último emprego antes do estudo e os resultados podem ter sido confundidos por exposição no passado. Demonstrámos, numa população de idade similar, uma associação entre a exposição em qualquer altura e a UE cumulativa-anos da exposição a todos os pesticidas e a OVA fixa, confirmando que a minimização da exposição a todos os pesticidas pode ajudar a reduzir o impacto da DPOC.

Também observámos uma associação significativa entre bronquite crônica, tosse crônica e expetoração crônica quer com a exposição em qualquer altura, quer com a UE cumulativa-anos da exposição a pesticidas. Somos os primeiros a mostrar que a UE cumulativa-anos da exposição a pesticidas está associada a sintomas respiratórios crónicos num estudo baseado na população. Análises sistemáticas recentes verificaram que a bronquite crônica estava associada à exposição a pesticidas^{10, 24} e um estudo envolvendo agricultores nos EUA encontrou uma associação entre a exposição a pesticidas e a bronquite crônica.²⁰ À semelhança dos nossos achados, um estudo realizado na América Latina também encontrou uma associação entre a exposição a pesticidas e sintomas respiratórios.²¹ No entanto, todos estes estudos foram conduzidos em grupos ocupacionais específicos, o que faz com que os resultados não sejam aplicáveis à população geral mais alargada, contrariamente ao que se verifica com os resultados do nosso estudo.

Os pesticidas podem ser classificados, de acordo com a respetiva finalidade, em três áreas principais: inseticidas, herbicidas e fungicidas. Os inseticidas incluem organoclorados, organofosfatos e carbamatos. Os herbicidas incluem herbicidas de fenóxidos e os fungicidas incluem ditiocarbamatos, e todos têm sido extensivamente utilizados na agricultura para controlar pragas e ervas daninhas.¹⁰ Os pesticidas podem entrar no organismo através de inalação pelo trato respiratório e absorção através da pele durante a utilização para fumigação, preparação

Quadro 2 Associação entre exposição em qualquer altura e obstrução fixa das vias aéreas, bronquite crónica e sintomas respiratórios

Exposições	OVA fixa-GOLD			OVA fixa-LIN			Bronquite crónica			Tosse crónica			Expetoração crónica			Dispneia		
	Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
	1222	113	RR (IC de 95%)*	1223	112	RR (IC de 95%)*	1075	246	RR (IC de 95%)*	1131	185	RR (IC de 95%)*	1146	171	RR (IC de 95%)*	1107	226	RR (IC de 95%)*
Peirais biológicas																		
Sem exposição	541	37	Ref. ^a	541	37	Ref. ^a	483	87	Ref. ^a	511	59	Ref. ^a	508	61	Ref. ^a	504	74	Ref. ^a
Com exposição	681	76	1,58 (1,01 a 2,48)	681	75	1,56 (1,00 a 2,45)	592	159	1,56 (1,00 a 2,45)	620	126	1,24 (0,83 a 1,84)	639	109	0,98 (0,66 a 1,46)	603	152	1,32 (0,95 a 1,85)
Peirais de minerais																		
Sem exposição	585	42	Ref. ^a	586	42	Ref. ^a	522	98	Ref. ^a	555	64	Ref. ^a	563	57	Ref. ^a	544	84	Ref. ^a
Com exposição	636	71	1,29 (0,81 a 2,04)	637	70	1,29 (0,81 a 2,04)	554	148	1,10 (0,72 a 1,67)	576	121	1,62 (1,06 a 2,48)	583	114	1,51 (1,00 a 2,30)	563	143	1,57 (1,10 a 2,23)
Gases/fumos																		
Sem exposição	352	22	Ref. ^a	353	22	Ref. ^a	314	57	Ref. ^a	335	33	Ref. ^a	336	33	Ref. ^a	327	48	Ref. ^a
Com exposição	869	91	1,50 (0,88 a 2,54)	870	90	1,47 (0,87 a 2,51)	762	189	0,91 (0,58 a 1,45)	796	152	1,25 (0,80 a 1,98)	810	138	1,20 (0,76 a 1,90)	780	179	1,31 (0,89 a 1,91)
VGDF																		
Sem exposição	300	21	Ref. ^a	301	21	Ref. ^a	273	45	Ref. ^a	293	23	Ref. ^a	290	26	Ref. ^a	281	41	Ref. ^a
Com exposição	921	92	1,29 (0,73 a 2,17)	922	91	1,25 (0,72 a 2,15)	803	201	0,95 (0,58 a 1,55)	838	162	1,69 (1,01 a 2,84)	856	145	1,31 (0,80 a 2,17)	826	186	1,29 (0,86 a 1,93)
Todos os pesticidas																		
Sem exposição	1024	85	Ref. ^a	1024	85	Ref. ^a	916	183	Ref. ^a	961	134	Ref. ^a	971	124	Ref. ^a	940	169	Ref. ^a
Com exposição	198	28	1,74 (1,00 a 3,07)	199	27	1,63 (0,91 a 3,07)	160	63	1,81 (1,12 a 2,93)	170	51	1,77 (1,04 a 3,01)	175	47	2,06 (1,23 a 3,47)	167	58	1,95 (1,23 a 3,09)
Herbicidas																		
Sem exposição	1061	87	Ref. ^a	1061	87	Ref. ^a	947	191	Ref. ^a	993	141	Ref. ^a	1002	132	Ref. ^a	966	182	Ref. ^a
Com exposição	161	26	2,09 (1,18 a 3,70)	162	25	1,95 (1,08 a 3,49)	129	55	1,81 (1,08 a 3,02)	138	44	1,79 (1,04 a 3,09)	144	39	1,62 (0,93 a 2,83)	141	45	1,44 (0,89 a 2,34)
Insecticidas																		
Sem exposição	1060	91	Ref. ^a	1060	91	Ref. ^a	947	194	Ref. ^a	996	141	Ref. ^a	1002	135	Ref. ^a	970	181	Ref. ^a
Com exposição	162	22	1,70 (0,93 a 3,10)	163	21	1,56 (0,84 a 2,90)	129	52	1,64 (1,00 a 3,05)	135	44	1,74 (1,00 a 3,05)	144	36	1,62 (0,93 a 2,84)	137	46	1,58 (0,97 a 2,57)

O texto a negrito identifica os resultados que atingiram significância estatística ($p \leq 0,05$).
* Ajustado para sexo, tabagismo, maços-anos, estatuto socioeconómico na infância e na idade adulta e asma na infância e na idade adulta. As análises com peirais biológicas, peirais de minerais, gases/fumos e VGDF foram adicionalmente ajustadas para todos os pesticidas, ao passo que as análises com todos os pesticidas, herbicidas e insecticidas foram adicionalmente ajustadas para exposição a VGDF.
OVA, obstrução das vias aéreas; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; LIN, limite inferior do normal; RR, risco relativo; VGDF, vapores, gases, peirais e fumos.

Quadro 3 Associação entre a UE cumulativa-anos e a obstrução fixa das vias aéreas, bronquite crónica e sintomas respiratórios (n=1255)

Exposições	OVA fixa-GOLD			OVA fixa-LIN			Bronquite crónica			Tosse crónica			Expetoração crónica			Dispneia		
	RR (IC de 95%)*	Valor de P		RR (IC de 95%)*	Valor de P		RR (IC de 95%)*	Valor de P		RR (IC de 95%)*	Valor de P		RR (IC de 95%)*	Valor de P		RR (IC de 95%)*	Valor de P	
	1,05 (0,97 a 1,13)	0,22		1,03 (0,96 a 1,12)	0,35		1,06 (0,99 a 1,13)	0,07		1,07 (1,00 a 1,15)	0,05		1,01 (0,94 a 1,09)	0,68		0,99 (0,92 a 1,06)	0,82	
Peirais biológicas																		
Peirais de minerais	1,03 (0,97 a 1,10)	0,31		1,03 (0,97 a 1,11)	0,28		1,04 (0,98 a 1,11)	0,12		1,00 (0,93 a 1,07)	0,97		1,03 (0,96 a 1,10)	0,36		1,05 (1,00 a 1,11)	0,05	
Gases/fumos	1,02 (0,96 a 1,09)	0,44		1,02 (0,96 a 1,09)	0,51		1,03 (0,97 a 1,09)	0,36		0,97 (0,91 a 1,04)	0,54		1,03 (0,98 a 1,10)	0,23		1,05 (1,00 a 1,10)	0,05	
VGDF	1,02 (0,97 a 1,08)	0,32		1,03 (0,97 a 1,09)	0,33		1,05 (1,00 a 1,10)	0,05		1,03 (0,97 a 1,08)	0,24		1,03 (0,98 a 1,08)	0,25		1,02 (0,98 a 1,07)	0,25	
Todos os pesticidas	1,12 (1,00 a 1,25)	0,05		1,13 (1,00 a 1,29)	0,05		1,16 (1,10 a 1,30)	0,01		1,12 (1,00 a 1,28)	0,05		1,13 (1,00 a 1,30)	0,05		0,94 (0,82 a 1,08)	0,40	
Herbicidas	1,16 (1,00 a 1,32)	0,04		1,15 (1,00 a 1,36)	0,05		1,22 (1,05 a 1,41)	0,01		1,12 (0,97 a 1,30)	0,12		1,10 (0,93 a 1,31)	0,23		0,91 (0,77 a 1,09)	0,33	
Insecticidas	1,10 (0,98 a 1,24)	0,10		1,10 (0,96 a 1,26)	0,19		1,15 (1,02 a 1,29)	0,02		1,06 (0,92 a 1,22)	0,38		1,13 (0,99 a 1,30)	0,08		0,94 (0,83 a 1,09)	0,51	

O texto a negrito identifica os resultados que atingiram significância estatística ($p \leq 0,05$).
* Ajustado para sexo, tabagismo, maços-anos, estatuto socioeconómico na infância e na idade adulta e asma na infância e na idade adulta. As análises com peirais biológicas, peirais de minerais, gases/fumos e VGDF foram adicionalmente ajustadas para todos os pesticidas, ao passo que as análises com todos os pesticidas, herbicidas e insecticidas foram adicionalmente ajustadas para exposição a VGDF.
OVA, obstrução das vias aéreas; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; LIN, limite inferior do normal; RR, risco relativo; VGDF, vapores, gases, peirais e fumos.

Quadro 4 Associação entre a exposição em qualquer altura a poeiras biológicas, poeiras de minerais, gases/fumos e VGDF, estratificada por presença de asma aquando da realização do estudo

Exposições	Asma aquando da realização do estudo OVA Fixa-GOLD			Não asmáticos OVA Fixa-GOLD			Interação Valor p*
	Não % (n/n)	Sim % (n/n)	RR (IC de 95%)	Não % (n/n)	Sim % (n/n)	RR (IC de 95%)	
Poeiras biológicas	63% (167/265)	55,6% (25/45)	0,68 (0,35 a 1,34)	53,6% (512/955)	75% (51/68)	2,80 (1,48 a 5,27)	0,003
Poeiras de minerais	56% (149/266)	53,3% (24/45)	0,70 (0,35 a 1,38)	50,9% (486/955)	69,1% (47/68)	1,80 (0,98 a 3,32)	0,03
Gases/fumos	76,3% (203/266)	71,1% (32/45)	0,61 (0,29 a 1,29)	69,6% (665/955)	86,8% (59/68)	2,92 (1,27 a 6,67)	0,005
VGDF	79,7% (212/266)	73,3% (33/45)	0,57 (0,26 a 1,22)	74,1% (708/955)	86,8% (59/68)	2,33 (1,01 a 5,34)	0,01

O texto a negrito identifica os resultados que atingiram significância estatística ($p \leq 0,05$).

*Valor de $p \leq 0,05$ para a interação entre exposição e presença de asma aquando da realização do estudo.

†Ajustado para sexo, tabagismo, maços-anos, estatuto socioeconómico na infância e na idade adulta e todos os pesticidas como coexposição. Não foi observada nenhuma interação com exposição a todos os pesticidas, herbicidas e inseticidas (resultados não apresentados).

OVA, obstrução das vias aéreas; GOLD, Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; RR, risco relativo; VGDF, vapores, gases, poeiras e fumos.

e pulverização, ou durante o fabrico, armazenamento ou transporte.^{10, 24} Foi demonstrado que a exposição de longa duração a pesticidas de organofosfatos e carbamatos conduz à inibição da síntese de acetilcolinesterase pelos recetores muscarínicos M2, que resulta na hipersecreção de muco e contração do músculo liso das vias respiratórias, provocando falta de ar, tosse e sibilância.^{10, 24} A inatividade da acetilcolinesterase também é responsável pelo espessamento da membrana alvéolo-capilar, conduzindo a um baixo nível da função pulmonar.²⁵

A «*ALOHA plus Job Exposure Matrix*» atribuiu a exposição a pesticidas como exposição em qualquer altura a todos os pesticidas e, em seguida, também tinha subcategorias de exposições a herbicidas e inseticidas específicos.

As associações observadas neste estudo revelaram-se largamente consistentes em todas as três categorias, com algumas a não chegarem a atingir significância estatística para alguns sintomas. A explicação possível para esta ligeira variação entre as subcategorias de exposição a todos os pesticidas reside nas diferenças de exposição entre diferentes grupos ocupacionais, com alguns grupos, por exemplo, o dos produtores de gado, a não serem expostos a herbicidas mas sim a inseticidas. Outro exemplo disto são os trabalhadores florestais, que constituíam uma grande percentagem dos nossos trabalhadores submetidos a exposição (23,8%), mas que tinham sido expostos a todos os pesticidas e herbicidas mas não a inseticidas. Outra explicação reside na presença de uma correlação muito forte entre estas exposições (consultar *online* o quadro suplementar 6). No nosso estudo, os participantes com altas exposições a todos os pesticidas incluíam pessoas que indicaram trabalhar/terem trabalhado em agropecuária/agricultura, silvicultura, jardinagem, horticultura/viveiros e na produção de colheitas/vegetais.

Para as outras exposições frequentes a poeiras biológicas, poeiras de minerais e gases/fumos, apenas observámos uma associação com OVA fixa nos que tinham exposição em qualquer altura a poeiras biológicas. Este achado é consistente com estudos anteriores, que também encontraram uma associação entre as poeiras biológicas e a DPOC.^{7, 19} O achado relacionado com as poeiras biológicas no presente estudo é igualmente consistente com a meta-análise realizada pelo nosso grupo, embora a estimativa do efeito não tenha atingido significância estatística na nossa meta-análise.⁴ O motivo para esta ligeira variação na estimativa do efeito pode residir na inclusão de valores de espirometria pré-BD na maioria dos estudos incluídos na nossa meta-análise. Não encontrámos qualquer associação entre a exposição a poeiras de minerais e a gases/fumos e a OVA fixa, mas observámos associações com sintomas respiratórios. Vários estudos anteriores também encontraram uma associação entre a exposição a poeiras no geral e sintomas respiratórios.^{26, 27}

O nosso estudo observou uma interação significativa entre a presença de asma aquando da realização do estudo e quatro das exposições ocupacionais para OVA fixa. Nos não asmáticos, verificou-se uma associação entre a exposição em qualquer altura a poeiras biológicas, poeiras de minerais e gases/fumos e a OVA fixa, mesmo com uma baixa prevalência bruta de 7,12% em não asmáticos, comparativamente com os asmáticos (16,98%). No caso da UE cumulativa-anos, não observámos a mesma interação com estes agentes. Este achado sugere um efeito de trabalhador saudável, ou seja, os asmáticos que continuaram no estudo são relativamente pouco afetados por estas exposições ocupacionais. Também pode sugerir que a asma, por si só, constitui um fator de risco significativo para OVA fixa na meia-idade, e que a exposição ocupacional adicional não aumenta substancialmente o risco observado nesta idade. Explorámos o estado de asma na infância, registado prospectivamente nesta coorte, mas não encontrámos qualquer interação com exposições ocupacionais e OVA fixa. Também não observámos qualquer interação entre a presença de asma aquando da realização do estudo e todos os pesticidas para OVA fixa, o que sugere que a exposição em qualquer altura e a UE cumulativa-anos para todos os pesticidas estão significativamente associadas à OVA fixa independentemente da presença de asma.

Estudos anteriores de exposição ocupacional e DPOC, utilizando a «*ALOHA Job Exposure Matrix*», tiveram em consideração a asma nas suas análises por métodos diferentes. Esses estudos ou excluíram completamente os asmáticos^{8, 19, 28} ou realizaram análises de sensibilidades para verificar se a exclusão de participantes com asma influenciava os resultados.^{5, 7} A inclusão de participantes com asma inflacionaria a prevalência de OVA fixa, especialmente se fossem utilizados valores de espirometria pré-BD numa coorte relativamente jovem, tal como era o caso de vários destes estudos,^{12, 28} conduzindo a falsos resultados. Incluímos a presença de asma na infância e na idade adulta como um confundidor nas análises estatísticas, e investigámos a possível interação com a presença de asma aquando da realização do estudo. O nosso estudo demonstrou, pela primeira vez numa população geral, que a presença de asma modifica de forma significativa o efeito das poeiras biológicas, poeiras de minerais, gases e fumos sobre a OVA fixa na meia-idade.

Para ambas as definições GOLD e LIN de OVA fixa no nosso estudo, na maior parte das exposições, excetuando a exposição a todos os pesticidas, encontrámos uma associação significativa utilizando a definição GOLD, mas, quando utilizámos a definição LIN, a associação com todos os pesticidas não chegou a atingir significância estatística. O estudo anterior sobre exposição ocupacional e DPOC realizado na Suíça também chegou a resultados semelhantes aos nossos, embora nesse

estudo tenham sido utilizados valores de espirometria pré-BD para definir a DPOC.¹⁹ Os valores de espirometria pós-BD são essenciais para definir OVA fixa, mas continua o debate sobre os melhores valores de corte para definir OVA fixa.²⁹ A definição GOLD de um rácio FEV₁/FVC <0,7 permanente tem sido amplamente utilizada para aplicação clínica, bem como em estudos de larga escala baseados na população.^{30, 31} Mais recentemente, a definição LIN baseada em equações de referência estatística também proporcionou uma oportunidade para superar a sobrestimativa relacionada com a idade do efeito total pela GOLD.³¹ Observámos uma variação muito pequena entre as duas definições de OVA fixa, com apenas uma pessoa a ser classificada como tendo OVA fixa segundo a definição GOLD e como não tendo OVA fixa de acordo com a definição LIN. Esta pessoa estava na fronteira de ser caracterizada como tendo OVA fixa de acordo com a definição LIN. Tendo em conta outros dados respeitantes a este indivíduo (isto é, um historial de tabagismo exagerado e um historial ocupacional com elevada probabilidade de exposição a herbicidas e todos os pesticidas) e a relativamente pequena alteração nas estimativas entre as duas definições, não considerámos esta pessoa como representando um valor anómalo extremo nem como tendo influência indevida e, portanto, não foi retirado da análise.

A disponibilidade de dados pós-BD constitui uma mais-valia importante do nosso estudo. A disponibilidade de históricos de trabalho para toda a vida ativa dos participantes também constitui uma mais-valia importante, e permitiu o cálculo da exposição em qualquer altura e da UE cumulativa-anos. Tentámos minimizar eventuais enviesamentos relacionados com o emprego de exposições laborais utilizando históricos de trabalho padronizados, atribuindo-se de seguida a exposição por via da utilização de uma «*Job Exposure Matrix*» (Matriz de Exposição Profissional) para estimar a UE cumulativa-anos em todas as profissões. As matrizes de exposição profissional são afetadas por classificação incorreta não diferencial da exposição, que ocorre quando existe heterogeneidade de exposição numa dada profissão ou ocupação. Contudo, geralmente isto resulta em erros de classificação no sentido do zero, conduzindo a uma subestimativa do efeito da exposição sobre o risco da doença. Foram realizadas várias comparações, mas as associações, em particular no que se refere à exposição a todos os pesticidas e herbicidas, revelaram-se consistentes nos vários resultados, sugerindo associações genuínas em vez de achados ao acaso. No entanto, os participantes envolvidos no estudo laboratorial, enriquecidos para asma e bronquite crónica, revelaram perfis clínicos semelhantes apesar dos testes da função pulmonar.

Em conclusão, o nosso estudo demonstrou que a exposição em qualquer altura e a UE cumulativa-anos da exposição a pesticidas estão associadas a OVA fixa e sintomas respiratórios. Demonstrámos igualmente que este efeito dos pesticidas é independente da asma. Para outras exposições ocupacionais a VDGF, encontramos uma associação com OVA fixa apenas nos indivíduos sem asma aquando da realização do estudo. No entanto, não encontramos quaisquer associações significativas entre a OVA fixa e a bronquite crónica com a exposição a poeiras de minerais, gases/fumos e VGDF. Futuros estudos baseados na população deverão utilizar valores de espirometria pós-BD para definir a OVA fixa, o que permite que a asma seja devidamente tida em consideração. O nosso estudo mostrou, inclusive num grupo de pessoas de meia-idade, que uma percentagem significativa dos casos de OVA fixa está associada a exposições ocupacionais. Os nossos achados realçam a necessidade de reduzir a exposição a pesticidas no local de trabalho, melhorando a adesão às recomendações de utilização de equipamento de proteção e a implementação de monitorização dos níveis de exposição no local de trabalho. Melhorando a monitorização dos níveis de exposição e a utilização de equipamento de proteção, existe o potencial de

se reduzir substancialmente o impacto da DPOC causada por exposições ocupacionais.

Afiliacões dos autores

¹Allergy and lung Health Unit, centre for epidemiology and Biostatistics, School of Population and global Health, the University of Melbourne, Melbourne, Victoria, australia

²Murdoch childrens research institute, Melbourne, Victoria, australia

³Department of epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Community Medicine, University of Melbourne, Australia

Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

⁴Graduate entry Medical School, University of Illinois

⁵Department of respiratory and Sleep Medicine, austin Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

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

⁷School of Medicine, University of tasmania, Hobart, tasmania, australia

⁸Cancer epidemiology and intelligence Division, cancer council Victoria, Melbourne, Victoria, Australia

⁹Faculty of Medicine, University of new South Wales, Sydney, new South Wales, Australia

¹⁰Allergy immunology and respiratory Medicine, the alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

¹¹Gold coast University Hospital, Southport, Queensland, australia

¹²Bond University, robina, Queensland, australia

¹³Environmental epidemiology Division, institute for risk assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

Agradecimentos Agradecemos aos participantes do Tasmanian Longitudinal Health Study TAHS e aos investigadores anteriores. Agradecemos ao professor Mark Jenkins, PhD, diretor de centro de epidemiologia e bioestatística, Escola de População e Saúde Global, Universidade de Melbourne, Victoria, investigador TAHS mas não um co-autor deste manuscrito, pela sua ajuda na obtenção de fundos e na recolha de dados. Além disso, reconhecemos a todos os cientistas das doenças respiratórias que recolheram os dados nos laboratórios de função pulmonar da Tasmânia, Victoria, Queensland e Nova Gales do Sul; aos entrevistadores da pesquisa e aos operadores da introdução dos dados e aos papéis organizacionais de Ms Cathryn Wharton e Dr Desirée Mészáros.

Contribuições Conceito e Desenho: Sma, Scd, gb, rv, HK, eHW, MJa, McM. aquisição de dados: Sma, Scd, JIP, PST, rWB, Brt, iHF, rv, HK, eHW, MJa, McM. Análise e interpretação dos dados: Sma, Scd, gb, MD, Icg, rv, HK, MJa, McM. Elaboração do manuscrito: Sma, Scd, gb, MD, McM. Revisão crítica da manuscrito para conteúdo intelectual: todos os autores. Análise estatística: Sma, Icg, McM. Obtenção do financiamento: Scd, gb, DPI, Icg, PST, JIH, rWB, Brt, iHF, eHW, MJa, McM. Supervisão do estudo: Sma, Scd, gb, MD, McM. A Sma e McM, tiveram acesso completo a todos os dados no estudo e assumiram a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise de dados.

Financiamento Apoiado pelo conselho nacional de pesquisa em saúde e medicina da Austrália; Clifford Craig Medical Research Trust da Tasmânia; Tasmanian Asthma Foundations, Queensland e a Australian Lung Foundation. O ScD é suportado pelo nHMrc

Conflito de interesses Nada a declarar

Consentimento do doente Obtido

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

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

REFERÊNCIAS

1. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, *et al.* official american thoracic Society/ european respiratory Society statement: research priorities in COPD. *Eur Respir J* 2015;45:879–905.
2. Balmes J, Becklake M, Blanc P, *et al.* american thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787–97.
3. Eisner MD, anthonisen n, coults D, *et al.* official american thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:693–718.
4. Alif SM, Dharmage SC, Bowatte G, *et al.* Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:861–72.
5. Hansell a, ghosh re, Poole S, *et al.* Occupational risk factors for chronic respiratory disease in a new Zealand population using lifetime occupational history. *J Occup Environ Med* 2014;56:270–80.
6. Sterk PJ. let's not forget: the gold criteria for cOPD are based on postbronchodilator FeV1. *Eur Respir J* 2004;23:497–8.
7. Matheson MC, Benke g, raven J, *et al.* Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:645–51.
8. Würtz e, Schlüssen V, Malling th, *et al.* Occupational chronic obstructive pulmonary disease in a danish Population-Based study. *COPD* 2015;12:435–43.
9. Lilley re, cryer Pc, Firth HM, *et al.* ascertainment of occupational histories in the working population: the occupational history calendar approach. *Am J Ind Med* 2011;54:421–31.
10. Mamane a, Baldi i, tessier JE, *et al.* Occupational exposure to pesticides and respiratory health. *Eur Respir Rev* 2015;24:306–19.
11. Hernández af, Parrón t, alarcón r. Pesticides and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:90–6.
12. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, *et al.* Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the lifelines cohort study. *Occup Environ Med* 2014;71:88–96.
13. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, *et al.* association of occupational pesticide exposure with accelerated longitudinal decline in lung function. *Am J Epidemiol* 2014;179:1323–30.
14. Alif SM, Dharmage SC, Benke g, *et al.* lifetime Occupational exposure to Vapor, gases/Fumes, dust and risk of cOPD at 45 years: the tasmanian longitudinal Health Study (taHS) (abstract). *Am J Resp Crit Care Med* 2016;193:2898.
15. Matheson MC, abramson MJ, allen K, *et al.* taHS investigator group. cohort Profile: the tasmanian longitudinal Health STUDY (taHS). *Int J Epidemiol* 2017;46:407–408.
16. Miller Mr, Hankinson J, Brusavo V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
17. Vestbo J, Hurd SS, august ag, *et al.* global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
18. Quanjer PH, Stanojevic S, cole TJ, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
19. Mehta al, Miedinger D, Keidel D, *et al.* Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss cohort Study on air Pollution and lung and Heart Diseases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1292–300.
20. Hoppin Ja, Valcin M, Henneberger PK, *et al.* Pesticide use and chronic bronchitis among farmers in the agricultural Health Study. *Am J Ind Med* 2007;50:969–79.
21. Fieten KB, Kromhout H, Heederik D, *et al.* Pesticide exposure and respiratory health of indigenous women in costa rica. *Am J Epidemiol* 2009;169:1500–6.
22. Faria nm, Facchini la, Fassa ag, *et al.* Pesticides and respiratory symptoms among farmers. *Rev Saude Publica* 2005;39:973–81.
23. Shamia Fa, Skogstad M, niesen K, *et al.* cross-Shift changes in lung function among palestinian farmers during high- and low-exposure periods to pesticides: a longitudinal study. *Arch Environ Occup Health* 2015;70:218–24.
24. Doust e, ayeses Jg, Devereux g, *et al.* is pesticide exposure a cause of obstructive airways disease? *Eur Respir Rev* 2014;23:180–92.
25. Peiris-John RJ, ruberu DK, Wickremasinghe ar, *et al.* low-level exposure to organophosphate pesticides leads to restrictive lung dysfunction. *Respir Med* 2005;99:1319–24.
26. Marchetti n, garshick e, Kinney g, *et al.* association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in cOPDneg. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:756–62.
27. Lam KB, Yin P, Jiang CQ, *et al.* Past dust and gas/FUME exposure and cOPD in chinese: the guangzhou Biobank cohort Study. *Respir Med* 2012;106:1421–8.
28. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, *et al.* pulmonary ventilatory defects and Occupational exposures in a Population-based study in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:512–7.
29. Swanney MR, ruppel g, enright PJ, *et al.* Using the lower limit of normal for the FeV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*
30. 2008;63:1046–51. 30 cervieri i, corsico ag, accordini S, *et al.* Underestimation of airflow obstruction among young adults using FeV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040–5.
31. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, *et al.* FeV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006;130:200–6

ANÚNCIO CONGRESSO ?

ARTIGO ORIGINAL

O score PEARL prediz a re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias após hospitalização devido a exacerbação aguda de DPOC

C Echevarria,^{1,2} J Steer,¹ K Heslop-Marshall,^{2,3} S C Stenton,³ P M Hickey,⁴ R Hughes,⁴ M Wijesinghe,⁵ R N Harrison,⁶ N Steen,⁷ A J Simpson,² G J Gibson,² S C Bourke^{1,2}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209298>).

¹North Tyneside General Hospital, North Shields, Newcastle upon Tyne, UK

²Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

³Royal Victoria Hospital, Newcastle upon Tyne, UK

⁴Northern General Hospital, Sheffield, South Yorkshire, UK

⁵Royal Cornwall Hospital, Truro, Cornwall, UK

⁶University Hospital of North Tees, Stockton-on-Tees, Cleveland, UK

⁷Institute of Health and Society, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Correspondência para

Dr SC Bourke, North Tyneside General Hospital, Rake Lane, North Shields, Newcastle upon Tyne NE29 8NH, UK; Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, UK; Stephen.Bourke@nhct.nhs.uk

Recebido a 10 de agosto de 2016
Revisto a 3 de janeiro de 2017
Aceite a 17 de janeiro de 2017
Publicado primeiro online a 24 de fevereiro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210065>

Para citar: Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Thorax 2017;72:686–693.

RESUMO

Contexto Um em cada três doentes hospitalizados devido a exacerbação aguda de DPOC (EADPOC) é re-hospitalizado no prazo de 90 dias. Até ao momento não foi criada nenhuma ferramenta específica para esta população com vista a prever a re-hospitalização ou a morte. Embora os médicos não sejam capazes de identificar os doentes com risco acrescido, os recursos para prevenir a re-hospitalização são atribuídos com base na avaliação clínica.

Métodos Nos hospitais participantes, as hospitalizações consecutivas de doentes com EADPOC foram identificadas através do rastreio na enfermaria e da revisão de registos de codificação. Foi desenvolvida em dois hospitais (coorte de derivação) uma ferramenta para prever a re-hospitalização ou morte sem re-hospitalização no prazo de 90 dias e validada: (a) nos mesmos hospitais num período temporal posterior (coorte de validação interna) e (b) em quatro outros hospitais do Reino Unido (coorte de validação externa). O desempenho foi comparado com os scores ADO, BODEX, CODEX, DOSE e LACE.

Resultados Em 2417 doentes, 936 foram re-hospitalizados ou morreram no prazo de 90 dias após terem recebido alta. As cinco variáveis independentes do modelo final foram: hospitalizações anteriores, score eMRCD, Idade, Insuficiência cardíaca direita e insuficiência cardíaca esquerda (PEARL). O score PEARL foi discriminativo e exato de forma consistente, com uma *c-statistic* de 0,73, 0,68 e 0,70 nas coortes de derivação, validação interna e validação externa. Pontuações mais elevadas no score PEARL foram associadas a re-hospitalização num prazo mais curto.

Conclusões O score PEARL é uma ferramenta simples que permite estratificar de forma eficaz o risco de morte ou re-hospitalização dos doentes no prazo de 90 dias, que pode ajudar a orientar as estratégias de prevenção da re-hospitalização no contexto clínico e no contexto de investigação. É superior a outros scores que têm sido usados nesta população. **Número de registo do ensaio** UKCRN ID 14214.

INTRODUÇÃO

A exacerbação aguda de DPOC (EADPOC) é um dos motivos mais frequentes de hospitalização, sendo um terço dos doentes re-hospitalizado no prazo de 90 dias.^{1,2} Os médicos não conseguem prever com eficácia os doentes com risco acrescido de re-hospitalização.³ Uma ferramenta de prognóstico simples e exata poderia ajudar a identificar os doentes que mais beneficiariam de

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Nos doentes hospitalizados por exacerbação da DPOC, que instrumento permite prever a re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias?

Que conclusão foi alcançada?

► O score de prognóstico PEARL é composto por cinco variáveis: hospitalizações prévias, score eMRCD, idade, insuficiência cardíaca direita e insuficiência cardíaca esquerda e é um preditor consistente e exato de re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Atualmente, os cuidados pós-alta são guiados pela avaliação clínica, embora a avaliação clínica isolada seja subótima. O score PEARL é fácil de aplicar na cabeceira do doente utilizando variáveis que estão disponíveis de forma rotineira em todos os doentes, permitindo estratificar de forma exata o risco dos doentes de acordo com o risco de re-hospitalização e guiar o planeamento dos cuidados pós-alta dos doentes hospitalizados com exacerbação aguda de DPOC.

serviços de cuidados sociais e de saúde adicionais, o que se traduziria em melhores resultados para os doentes e numa utilização mais eficaz de recursos escassos. Até ao momento ainda não foi desenvolvido um score específico para esta condição clínica, com vista a prever este resultado após a hospitalização por EADPOC.

No estudo CODEX,⁴ os scores ADO, BODEX, CODEX e DOSE foram avaliados de acordo com o seu desempenho na previsão do *endpoint* combinado de re-hospitalização ou morte sem re-hospitalização em doentes com DPOC (ver quadro 1). No entanto, a maioria destes scores foi originalmente desenvolvido para prever a morte (ADO⁵ e BODEX⁶) ou o estado de saúde (DOSE⁷), oferecendo apenas uma previsão modesta de re-hospitalização/morte sem re-hospitalização. O desempenho do CODEX foi superior ao score

incluíram variáveis funcionais, clínicas e demográficas estáveis, incluindo marcadores de fragilidade. Os dados de re-hospitalização e mortalidade no prazo de 90 dias foram recolhidos a partir de registos médicos. A seleção de preditores potenciais de re-hospitalização/morte sem re-hospitalização foi documentada por pesquisa sistemática na literatura e plausibilidade clínica.¹⁹ Foram excluídos os preditores que não são avaliados rotineiramente nem estão disponíveis no momento de hospitalização para evitar o enviesamento decorrente da falta de dados e assegurar uma boa capacidade de generalização e facilidade de aplicação da ferramenta final.^{20, 21} Quando duas ou mais variáveis estavam estreitamente relacionadas, era selecionada a mais apropriada (colinearidade—ver a secção dos Métodos Estatísticos). Os preditores potenciais finais são indicados no quadro 2.

Nos estudos de prognóstico, é importante que tanto as definições das variáveis como dos métodos de medição sejam claras.²¹ Todos os centros receberam guias de recolha de dados, que incluíram informações sobre as fontes de dados, as definições de doenças e termos e pontos temporais de recolha. Avaliámos a falta de ar no estado estável utilizando o *score* expandido de dispneia do MRC (eMRCD). Este *score* inclui uma medida da fragilidade (capacidade de se lavar e vestir de forma independente).¹⁸ O eMRCD avalia a falta de ar «num bom dia» nos últimos 3 meses. As diferenças chave relativamente à ferramenta tradicional incluem: (a) utilização da expressão «incapazes de sair de casa sem assistência» em vez de «confinados a casa»; (b) divisão da categoria mais grave em doentes da categoria eMRCD 5a e 5b, consoante a pessoa necessite de ajuda tanto para se lavar como para se vestir e (c) transição clara entre níveis.

Insuficiência do ventrículo esquerdo (IVE) referia-se a um diagnóstico pré-hospitalização com base na ecocardiografia de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.²² Três doentes tinham IVE confirmada por uma modalidade diferente (angiografia por TC n=1, RM cardíaca n=2).

Para o cor pulmonale, foi aceite um diagnóstico clínico, na ausência de uma ecocardiografia. Em primeiro lugar, isto permi-

tiu um novo diagnóstico de cor pulmonale no momento de hospitalização com base exclusivamente na avaliação clínica, o que é consistente com a prática clínica habitual. Em segundo lugar, a ecocardiografia isolada não tem a precisão necessária para diagnosticar o cor pulmonale em comparação com o cateterismo cardíaco, que é a norma de ouro.²³ Houve 193 doentes diagnosticados com cor pulmonale, dos quais 62 tinham ecocardiografias pré-hospitalização que revelavam cor pulmonale. O cor pulmonale na ecocardiografia foi definido como insuficiência do ventrículo direito ou um aumento de 35 mm Hg ou mais da pressão sistólica da artéria pulmonar em associação com doença pulmonar.

A hospitalização e a re-hospitalização foram definidas como a hospitalização num serviço hospitalar exceto o serviço de urgências. Os cuidados clínicos não foram influenciados pela equipa de investigação e não foram efetuados testes adicionais.

Métodos estatísticos

A coorte de derivação apresentava uma potência adequada com base nos acontecimentos mínimos esperados por variável (acontecimentos por variável: recomendados=10 ou mais; observados=14).²⁴ As populações disponíveis das coortes de validação interna e externa do DECAF foram potenciadas individualmente relativamente à mortalidade. Considerando a taxa de acontecimentos superior para a re-hospitalização/morte sem re-hospitalização, ambas as coortes de validação externa e interna foram potenciadas de forma robusta, sendo necessário uma amostra com um tamanho de 227 para uma sensibilidade esperada de 70%, um EP para esta estimativa de 5% e uma taxa de acontecimentos de 37%.²⁵ As características da população no início do estudo e os *endpoints* foram descritos utilizando proporções, médias com DP ou medianas com IQR e comparadas utilizando o teste exato de Fisher, análise de variância e teste de Kruskal-Wallis. Os modelos de regressão logística foram comparados com o Critério de Informação de Akaike (AIC).

Foi utilizada a imputação múltipla para preditores com <20% de dados em falta, recorrendo ao IBM SPSS statistics V.22 para

Quadro 2 Dados demográficos e preditores potenciais por coorte

	Derivação	Validação interna	Validação externa	Valor p
Número de doentes, n	824	802	791	ND
Dados sociodemográficos				
Mulheres, %	54,2	56,4	51,5	0,14
Idade*	72,3 (9,9)	73,1 (10,2)	72,2 (10,4)	0,14
Cuidados institucionais, %	5,2	6,0	3,0	0,013
Maços-anos, n†	45 (32-60)	40 (30-56)	40 (30-60)	<0,001
Dados pré-hospitalização				
eMRCD†	4 (3-5a)	5a (4-5b)	5a (4-5a)	<0,001
Uma ou mais hospitalizações no ano anterior, %	48,2	40,5	56,6	<0,001
Perda de peso >5%, %	21,6	11,9	18,5	<0,001
FEV ₁ %prevista*	44,5 (18,1)	48,4 (19,2)	43,0 (16,9)	<0,001
Oxigénio de longo prazo, %	11,3	15,6	17,3	0,002
Prednisolona de longo prazo, %	8,7	7,4	7,8	0,58
Insuficiência do ventrículo esquerdo, %	7,4	10,7	12,3	0,003
Cor pulmonale, %	9,8	6,1	8,0	0,022
Diabetes, %	14,7	11,6	14,3	0,13
Insuficiência renal crónica, %	5,7	11,3	13,4	<0,001
Doença cerebrovascular, %	12,6	12,7	11,0	0,52
Fibrilhação auricular, %	10,9	16,0	15,8	0,003
Asma, %	5,1	7,2	10,2	<0,001
Insuficiência cognitiva, %	4,6	4,4	5,4	0,58
Dados de hospitalização				
Duração da hospitalização, n†	6 (4-11)	5 (3-10)	4 (2-8)	<0,001
Condensação radiográfica, %	29,9	29,7	23,0	0,004
Tosse ineficaz, %	9,3	9,6	3,4	<0,001
pH <7,35%	20,3	15,0	14,5	0,14
Tratamento com ventilação não invasiva, %	17,8	13,7	12,6	0,011

*Média (DP).

†Mediana (IQR).

O valor de p compara as proporções, as médias e os valores medianos nos três grupos.

eMRCD, *score* expandido de dispneia do MRC.

criar cinco conjuntos de dados e os resultados foram agrupados utilizando o método de Rubin.²⁶ Os dados foram imputados utilizando o método de Monte Carlo baseado em Cadeias de Markov, com regressão linear e logística para variáveis contínuas e categóricas. Não havia dados em falta para o *endpoint*. A análise de regressão entre preditores e dados em falta suportou a suposição de que os dados estavam em falta de forma aleatória.^{20, 27} Foi incluído um grande número de variáveis ($n=67$) no modelo de imputação. Foi analisada a multicolinearidade entre as variáveis preditoras²⁸ e as variáveis foram dicotomizadas ou categorizadas por inspeção visual da curva característica da operação do recetor (CRO), corte clinicamente relevante ou mediana da distância (ver a figura suplementar E1).¹⁷ Para desenvolver o modelo final, foi efetuada regressão logística utilizando eliminação retrógrada, com uma probabilidade de 0,1 para exclusão,²⁹ e foram atribuídas pontuações com base nos respectivos coeficientes de regressão.³⁰ Como a predição diz respeito à estimativa, é razoável incluir preditores fortes com valores $p > 0,05$, caso contrário preditores fortes que sejam raros poderão ser inapropriadamente excluídos.²⁰ A discriminação do modelo foi avaliada pela medição da área sob a curva CRO (CAUCRO) em cada coorte, e comparada com outros *scores* clínicos (quadro 1) pelo método DeLong *et al* com e sem imputação múltipla.³¹

A calibração foi avaliada pelo teste de Hosmer-Lemeshow de qualidade do ajuste,³² comparando o modelo de regressão total com o modelo ponderado e comparando os resultados e reexaminando a pontuação atribuída às variáveis individuais nas três coortes. Foram utilizados o teste de Kaplan-Meier e o teste log rank para o tempo até aos acontecimentos.

As análises foram efetuadas utilizando o IBM SPSS statistics V.22 e o SigmaPlot V.12.3.

RESULTADOS

Dados em falta

Dos preditores potenciais indicados no quadro 2, todos tinham 1% ou menos de dados em falta para cada coorte exceto para o pH (derivação 6,6%, validação interna 9,4% e validação externa 16,2%), perda de peso (derivação 2,9%, validação interna 1,4%, validação externa 12,4%), hospitalizações por ano (derivação 0%, validação interna 0%, validação externa 2,1%) e eficácia da tosse (derivação 0%, validação interna 0,37%, validação externa 1,5%). Os dados em falta para todas as variáveis, *scores* de prognóstico e doentes são indicados no quadro *online* suplementar E1.

Características dos doentes

Nas coortes de derivação, validação interna e validação externa, 824 (dezembro de 2008–junho de 2010), 802 (janeiro de 2012–maio de 2013) e 791 (abril de 2013–maio de 2014) doentes sobreviveram até à alta hospitalar, dos quais 309 (37,5%), 297 (37,0%) e 330 (41,7%) foram re-hospitalizados ou morreram no prazo de 90 dias após a alta. As características de população de cada coorte são indicadas e comparadas no quadro 2. Foi recrutada uma população diversificada de doentes com EADPOC, exemplificada por diferenças significativas entre as coortes no *score* eMRCd mediano, hospitalizações no ano ante-

rior e proporções com IVE e cor pulmonale. As características de população dos hospitais individuais encontram-se descritas noutra local.^{17, 18}

Desenvolvimento de um *score* preditivo

Foram categorizadas as seguintes variáveis: idade <80 ou 80+; maços-anos <45 ou 45+; *score* eMRCd 1–3, 4, 5a ou 5b; FEV₁ %prevista <50 ou 50+; hospitalizações prévias (<2 ou 2+ no ano anterior) e duração de estadia de acordo com o estudo LACE (0, 1, 2, 3, 4–6, 7–13, ou 14+ dias).⁸ Todos os preditores potenciais foram analisados utilizando a regressão logística multivariada (quadro 2). A perda de peso não foi inserida no modelo devido à taxa elevada de dados em falta. As variáveis com taxas elevadas de dados em falta poderão fornecer estimativas enviesadas pois o teste apenas pode ser efetuado em doentes selecionados; além disso, a recolha desta variável utilizou mão de obra intensiva, problema que provavelmente se repetiria na prática clínica.²⁹

As variáveis conservadas no modelo final foram: Hospitalizações prévias, *score* eMRCd, Idade 80 ou mais, cor pulmonale («insuficiência do ventrículo direito») e insuficiência do ventrículo esquerdo, designadas coletivamente *score* PEARL (quadro 3, ver quadro suplementar *online* E2). A equação de regressão PEARL foi comparada por AIC na coorte de derivação, introduzindo-se a idade como variável categórica e contínua: PEARL_{idade categórica} AIC=940,4, PEARL_{idade contínua} AIC=940,8. Esta é a abordagem recomendada para comparar a qualidade relativa de dois modelos relacionados,²¹ e não apresenta diferença, pelo que suporta a categorização da idade para uma aplicação mais fácil do *score*.

Como as variáveis contínuas foram dicotomizadas, sobretudo para assegurar a facilidade de utilização, os coeficientes de regressão (a coluna intitulada 'B' no quadro 3) mostram a contribuição relativa de cada variável. Os coeficientes foram utilizados para atribuir ponderações iniciais a cada índice da coorte de derivação. Existem várias abordagens para ajustar os modelos de forma a melhorar a previsão e a capacidade de generalização^{27, 33} validação.²⁷ As ponderações atribuídas foram reavaliadas após o agrupamento das três coortes. As ponderações originais atribuídas na coorte de derivação foram apropriadas, exceto as «hospitalizações prévias», que deverão ser otimamente ponderadas como três (quadro 3).

Desempenho e calibração do *score* PEARL

A CAUCRO para o *score* PEARL para a re-hospitalização/morte sem re-hospitalização no prazo de 90 dias foi: derivação=0,73 (IC de 95% 0,70 a 0,77); validação interna=0,68 (IC de 95% 0,64 a 0,72) e validação externa=0,70 (IC de 95% 0,66 a 0,73). Nas três coortes combinadas, a CAUCRO para a re-hospitalização/morte sem re-hospitalização no prazo de 90 dias foi de 0,70 (IC de 95% 0,68 a 0,73). Para a re-hospitalização no prazo de 90 dias apenas (sem incluir a morte) a CAUCRO foi de 0,69 (IC de 95% 0,67 a 0,71).

O risco de re-hospitalização ou morte após a alta é tanto maior quanto mais elevadas forem as pontuações do *score* PEARL (quadro 4). Detalhes adicionais relativos a todas as coortes e dados

Quadro 3 Preditores de re-hospitalização ou morte após 90 dias na coorte de derivação, *score* PEARL

Preditores PEARL	Coorte de derivação			Ponderação	Todas as coortes	
	B	Valor p	OR (IC de 95%)		B	Ponderação atualizada
Hospitalizações prévias (2+)	1,04	<0,001	2,84 (1,98 a 4,07)	2	1,14	3
<i>Score</i> eMRCd 4	0,67	0,002	1,96 (1,29 a 2,98)	1	0,37	1
<i>Score</i> eMRCd 5a	1,13	<0,001	3,10 (1,89 a 5,10)	2	0,85	2
<i>Score</i> eMRCd 5b	2,02	<0,001	7,51 (4,17 a 13,52)	3	1,09	3
Idade 80 ou superior	0,38	0,032	1,47 (1,03 a 2,08)	1	0,38	1
Insuficiência do ventrículo direito	0,50	0,050	1,66 (1,00 a 2,74)	1	0,63	1
Insuficiência do ventrículo esquerdo	0,52	0,080	1,68 (0,94 a 3,00)	1	0,52	1
Constante	-0,78	<0,001	0,46 (0,36 a 0,58)		-0,95	
<i>Score</i> PEARL máximo						9

Estadística Hosmer-Lemeshow=0,83, Nagelkerke $r^2=0,21$

Quadro 4 Preditores de re-hospitalização ou morte após 90 dias na coorte de derivação, *score* PEARL

Risco	Score PEARL	Coorte de derivação, % (n)	Coorte de validação, % (n)	Todas as coortes, % por grupo de risco
Baixo	0	15,1 (25/166)	16,4 (29/177)	20,7 (184/890)
	1	23,6 (49/208)	23,9 (81/339)	
Intermédio	2	33,8 (48/142)	36,3 (116/320)	42,1 (454/1078)
	3	51,2 (44/86)	41,7 (111/266)	
	4	59,1 (55/93)	46,8 (80/171)	
Alto	5	65,2 (43/66)	60,1 (95/158)	66,4 (298/449)
	6	67,5 (27/40)	69,2 (63/91)	
	7	72,2 (13/18)	70,2 (40/57)	
	8	100 (4/4)	77,8 (7/9)	
	9	100 (1/1)	100 (5/5)	
Total		37,5 (309/824)	39,4 (627/1593)	38,7 (936/2417)

sobre a re-hospitalização e morte como *endpoint* isolado são mostrados no quadro suplementar *online* E3; nas três coortes, o risco foi semelhante, com todos os valores $p > 0,05$ indicando que as previsões são consistentes. Agrupámos as pontuações PEARL nos grupos de risco baixo (0–1), risco intermédio (2–4) e risco elevado (5+). A sensibilidade e 1-especificidade do *score* PEARL são indicadas no quadro suplementar *online* E4. No grupo de baixo risco (PEARL 0–1), apenas 2,5% (22/890) dos doentes morreram após a alta no prazo de 90 dias.

A calibração foi também avaliada representando a «probabilidade esperada» (calculada a partir da equação de regressão completa) relativamente à «probabilidade observada». A calibração tende a ter um melhor desempenho nas coortes de derivação, pelo que as coortes de derivação e validação foram representadas em separado. De novo, o PEARL foi bem calibrado (a calibração perfeita ficaria na linha de 45°; ver figura 1).

Comparação com outros scores de prognóstico

As curvas CRO para cada *score* de prognóstico são indicadas na figura 2 para as coortes de validação combinadas. A comparação com a coorte de derivação favorece a ferramenta desenvolvida, pelo que não é incluída no gráfico. Isto significa que a área da curva CRO é superior para o PEARL em comparação com outros *scores*.

O Quadro 5 mostra a comparação entre a PEARL e todas as outras ferramentas para cada coorte individual. O PEARL foi superior ao ADO, BODEX, DOSE e LACE nas três coortes, e ao CODEX, nas coortes de derivação e validação externa. Os resultados não sofreram alterações com a análise completa dos casos. As comparações a 30 dias são também disponibilizadas *online* (ver o quadro *online* suplementar E5).

O PEARL foi igualmente superior ao *score* ADO original, ao *score* eMRCD (o mais forte dos preditores PEARL) e ao *score* DECAF (ver quadro suplementar *online* E6).

Tempo até à morte ou re-hospitalização e frequência de re-hospitalização

O tempo até à morte ou até à re-hospitalização está disponível para 90 dias nas três coortes e para 1 ano nas coortes de validação interna e de derivação. Os grupos com risco PEARL superior foram associados a um tempo até à morte ou re-hospitalização mais curto (figura 3 e ver quadro suplementar *online* E7).

O grupo de risco PEARL identifica os doentes com risco de hospitalização frequente. Para os grupos de risco 0–1, 2–4 e 5–9, o número mediano (IQR) de re-hospitalizações foi 0 (0–1), 1 (0–2) e 2 (1–3). Quando ajustado para a morte (o tempo para re-hospitalização), o risco foi de 0 (0–1,8), 1 (0–3) e 3 (1–6), respetivamente.

DISCUSSÃO

Desenvolvemos e validámos um modelo para prever a re-hospitalização/morte sem re-hospitalização no prazo de 90 dias em doentes hospitalizados com EADPOC, o «*score* PEARL». A ferramenta foi concebida para ser facilmente aplicada na cabeceira do doente utilizando variáveis rotineiramente disponíveis no

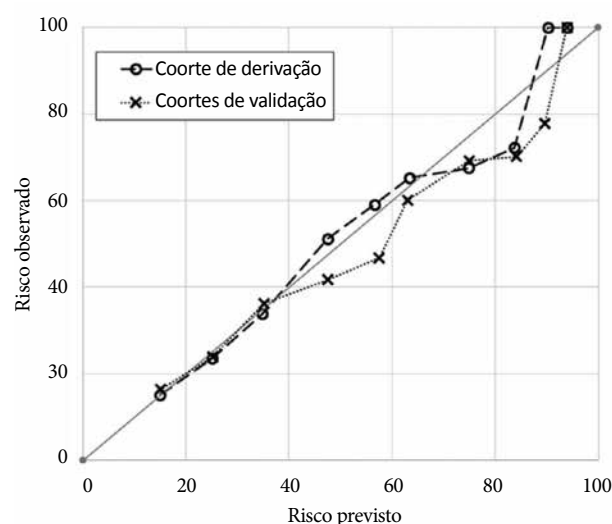


Figura 1 Curva de calibração que mostra o risco previsto em comparação com o risco observado pelo *score* PEARL.

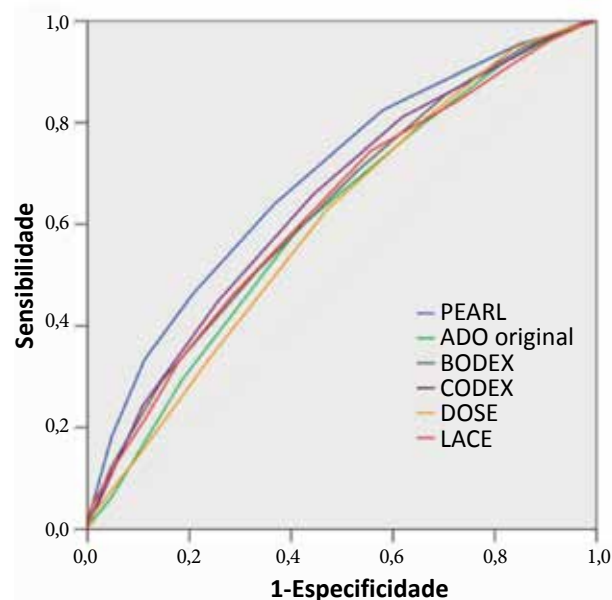


Figura 2 Curvas características recetor-operador para PEARL, ADO, BODEX, CODEX, DOSE e LACE para re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias, coortes de validação combinadas.

momento de hospitalização e o seu desempenho foi superior a *scores* alternativos. O risco de re-hospitalização/re-hospitalização sem morte foi consideravelmente superior nos primeiros 90 dias em comparação com o resto do ano, tanto globalmente como nos grupos de risco PEARL moderado e elevado, o que justifica o período de tempo escolhido. As taxas de re-hospitalização foram semelhantes às observadas no Estudo Europeu de 2016.³⁴

Quadro 5 Re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias, curvas CAUCRO, com imputação de dados

Score de prognóstico	Derivação	Validação interna	Validação externa
PEARL	0,73 (0,70 a 0,77)	0,68 (0,64 a 0,72)	0,70 (0,66 a 0,73)
ADO	0,67 (0,63 a 0,71)*	0,64 (0,60 a 0,67) †	0,58 (0,54 a 0,62)*
BODEX	0,65 (0,61 a 0,69)*	0,64 (0,60 a 0,68) ‡	0,62 (0,58 a 0,66)*
CODEX	0,69 (0,65 a 0,73) †	0,66 (0,63 a 0,70) NS	0,62 (0,58 a 0,66)*
DOSE	0,63 (0,59 a 0,67)*	0,59 (0,55 a 0,64)*	0,61 (0,57 a 0,65)*
LACE	0,65 (0,61 a 0,69)*	0,61 (0,57 a 0,65) †	0,65 (0,61 a 0,68) ‡

Curvas CAUCRO (e IC 95%) de cada score comparado com PEARL pelo método de DeLong *et al.*

* $<0,001$, † $<0,01$, ‡ $<0,05$.

Dados em falta >20% para BODEX e DOSE. Com a análise de casos completa, BODEX=0,63 (0,59–0,67), DOSE=0,60 (0,53–0,66).

NS, não significativo.

O nosso *endpoint* composto foi mais adequado do que a re-hospitalização isolada, pois este último incluiria tanto os doentes que não são re-hospitalizados nem morrem como os que morrem sem re-hospitalização no grupo de resultados «favoráveis». A estratificação precisa do risco dos doentes deverá ajudar a dirigir de forma eficiente recursos diretos com vista à redução das re-hospitalizações, como serviços de apoio após a alta, reabilitação pulmonar, programas de educação e possível terapêutica com azitromicina, embora o impacto destas estratégias necessite de ser avaliado. Além disso, a identificação de doentes em risco de morte sem re-hospitalização poderá permitir a implementação de serviços para facilitar o reconhecimento precoce de deterioração e re-hospitalização.

O estudo tem uma série de pontos fortes, nomeadamente, o recrutamento de doentes consecutivos e a elevada determinação dos casos. Isto é suportado por excelentes taxas de recrutamento em todos os centros, que foram substancialmente mais elevadas do que as do estudo nacional de DPOC do Reino Unido de 2015, como atrás especificado.¹⁸ A capacidade de generalização é suportada pelo desempenho consistente nas três coortes, incluindo a coorte de validação externa prospectiva (a «norma de ouro» para a avaliação do desempenho). Os seis hospitais participantes tinham diferentes estruturas de cuidados e populações variadas, relativamente a esquemas de prevenção da re-hospitalização, prevalência de DPOC, dados socioeconômicos e ruralidade. Além disso, os dados foram recolhidos por uma série de profissionais de saúde, incluindo médicos e enfermeiros especialistas.

Os critérios de elegibilidade foram inclusivos; alguns doentes foram excluídos devido a prognóstico desfavorável (sobrevivência esperada <1 ano para uma doença que não a DPOC): na coorte de validação interna, por exemplo, isto afetou apenas 27 doentes (3,4%), principalmente devido a malignidade

metastática. As definições foram alinhadas com a prática clínica habitual e tinham como objetivo reduzir os dados em falta e o consequente risco de enviesamento. Esta abordagem é considerada um dos principais pontos fortes do estudo de prognóstico.^{20–21} Estavam disponíveis dados sobre os *endpoints* primários em todos os doentes, as taxas de dados em falta eram baixas e a imputação múltipla e as análises de dados completas indicaram que os resultados eram robustos. Outros pontos fortes do estudo podem ser consultados no suplemento *online*, «Lista de verificação CHARMS»,²¹ que oferece uma referência para a avaliação crítica dos estudos de prognóstico.

O estudo apresenta uma série de limitações. A maioria dos doentes da coorte de validação interna foi identificada retrospectivamente, o que pode ter comprometido o desempenho.

No entanto, o risco de qualquer enviesamento é provavelmente baixo, pois as variáveis relevantes foram registadas no momento de hospitalização dos doentes, antes do *endpoint*. Durante a extração dos dados, os *endpoints* foram ocultados aos investigadores. Além disso, a coorte de validação externa era prospectiva e potenciada individualmente.

As taxas variáveis de cor pulmonale e IVE podem refletir inconsistência na avaliação clínica, ou poderão representar verdadeiras diferenças da população, suportando a validade externa. Apesar da variação das taxas, ambas estavam associadas a re-hospitalização/morte sem re-hospitalização nas três coortes. A dicotomização de variáveis contínuas, como a idade, permite calcular um *score* na cabeceira do doente sem a equação de regressão completa e um computador. Quando esta abordagem é adotada, poderão surgir preocupações sobre a perda de força do prognóstico. No entanto, o impacto da dicotomização (ou categorização) de variáveis contínuas no desempenho poderá ser mínimo se a relação entre a variável e o risco de resultado for não linear e o(s) limiar(es) de prognóstico forem selecionados apropriadamente.²⁰ O impacto da dicotomização da idade no desempenho do *score* PEARL foi negligenciável. Não diferenciámos as várias causas de re-hospitalização como respiratórias ou não respiratórias. Tal exigiria a derivação e validação de *scores* separados, e, com base nos dados das coortes de validação a maioria das hospitalizações devem-se a causas respiratórias (mais de três em quatro). Além disso, a diferenciação entre causas cardíacas e respiratórias de re-hospitalização pode ser desafiante. Embora o PEARL tenha tido um bom desempenho em todas as coortes, e as unidades participantes tenham sido escolhidas de modo a assegurar a variação da população e da estrutura de cuidados, é desejável a confirmação do desempenho em contextos de cuidados de saúde fora do Reino Unido. Uma última limitação, comum a todos os estudos de prognós-

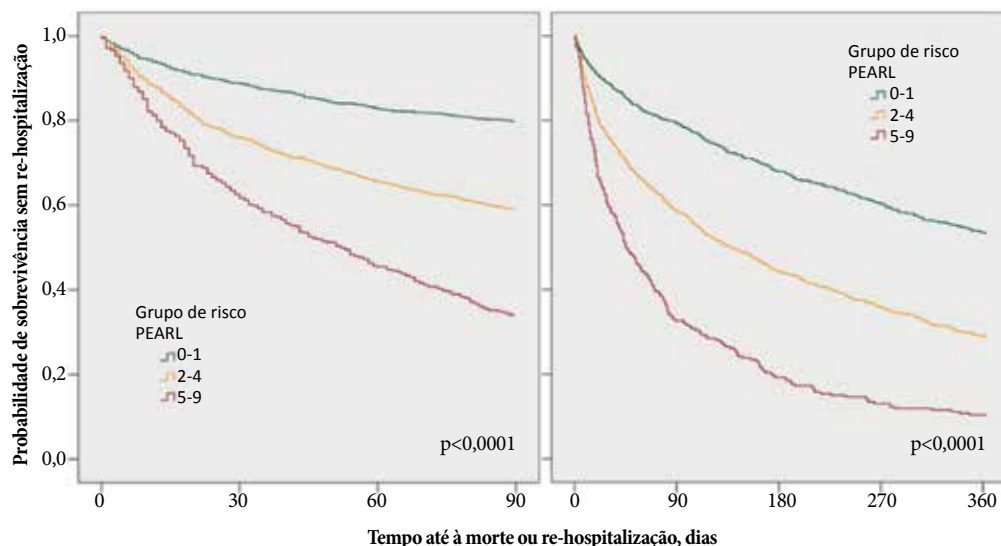


Figura 3 Tempo até à re-hospitalização ou morte, por grupo de risco PEARL: (A) em todas as coortes até 90 dias, (B) na coorte de derivação e validação interna até 365 dias (comparação utilizando o teste *log rank*).

tico, consiste no facto de a força da associação do preditor com o resultado poder variar entre doentes.³⁵

Outros estudos de prognóstico mostram que a previsão exata de re-hospitalização é difícil.⁹ A discriminação da PEARL (CAUCRO de validação externa=0,70) é superior a todas as outras ferramentas que preveem a re-hospitalização ou morte na EADPOC e substancialmente mais forte do que a avaliação clínica (CAUCRO=0,56–0,59).³ Foi efetuada uma vasta pesquisa de literatura para assegurar a inclusão de todas as variáveis de predição que podiam ser facilmente recolhidas na cabeceira do doente. Todas as variáveis do *score* PEARL tinham mostrado anteriormente ser capazes de prever o nosso *endpoint*, exceto o *score* eMRCD. Isto é importante, pois o eMRCD (juntamente com as hospitalizações prévias) foi o preditor mais forte. No nosso estudo, a pneumonia associada, ventilação não invasiva e cuidados institucionais (estrutura residencial ou serviço de enfermagem ao domicílio) não surgem no modelo final. Isto não significa que não sejam preditores, mas antes que não adicionam poder de prognóstico às variáveis PEARL, que revelaram ser preditores mais fortes. Além disso, o eMRCD inclui uma medida da fragilidade que pode, pelo menos em parte, captar o risco associado a essas variáveis. Os preditores mais fortes de re-hospitalização/morte sem re-hospitalização tenderam a ser medidas da gravidade da doença subjacente, fragilidade e comorbilidade em vez de medidas relacionadas com acontecimentos agudos. Por exemplo, o DECAF contém eosinopenia (um marcador de inflamação aguda/septicemia), condensação e acidemia; é um excelente preditor de mortalidade a curto prazo, mas não de evoluções clínicas de médio e longo prazo nos doentes que sobrevivem até à alta.

A ausência de novos preditores, como biomarcadores cardíacos, controlo neural respiratório,³⁶ velocidade da marcha no percurso de 4 m³⁷ e tamanho dos quadricípites por ultrassom³⁸ pode ser vista como uma limitação. A inclusão de demasiadas variáveis no desenvolvimento do modelo apresenta um risco de sobre ajuste e perda de desempenho das coortes de validação.²⁰ Além disso, a inclusão de variáveis que não são recolhidas de forma rotineira poderá introduzir um enviesamento, pois os dados em falta são numerosos,^{39,40} e qualquer associação poderá dever-se apenas à seleção dos casos. Por exemplo, no nosso estudo apenas 17% dos doentes efetuaram testes de troponina, e os níveis não foram associados à evolução clínica na análise univariada. Fomos incapazes de registar o bem-estar psicológico, redes de apoio social e adesão ao tratamento. A medição destas variáveis é complexa e poderá reduzir a funcionalidade da ferramenta.

Os estudos anteriores demonstraram uma relação entre ansiedade e depressão e re-hospitalização,^{41,42} embora tal não tenha sido observado na nossa coorte de derivação (com base num diagnóstico clínico pré-hospitalização). É possível que uma abordagem alternativa à avaliação da ansiedade, como a medição da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão no momento de alta possa adicionar informação preditiva.

O FEV₁ está associado a exacerbações e hospitalizações em doentes com DPOC e orienta o tratamento,^{16,43,44} mas na nossa coorte de derivação não se revelou um preditor independente do *endpoint* primário. O melhor desempenho do FEV₁ nas coortes de derivação de ferramentas como o ADO, BODEX, CODEX e o DOSE reflete provavelmente diferenças na população e no *endpoint* medido.

O desempenho do PEARL foi superior ao ADO, ADO atualizado, BODEX, CODEX, DOSE e LACE. O estudo CODEX foi desenvolvido num elevado número de hospitais, a população encontra-se claramente descrita e o desempenho do modelo encontra-se adequadamente avaliado. No respetivo estudo de derivação, foi superior ao ADO e ao BODEX relativamente à re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias, embora esta comparação favoreça o CODEX.⁴ No nosso estudo, foi a segunda ferramenta com melhor desempenho. O LACE foi desenvolvido em doentes não selecionados e não em doentes com EADPOC,⁹

relativamente à evolução clínica durante 30 dias (e não 90 dias). É importante realçar que o PEARL foi superior em ambos os pontos temporais. O *score* LACE foi selecionado para comparação, pois foi derivado num estudo bem conduzido, demonstrou melhor discriminação do que as outras ferramentas genéricas e é utilizado em alguns hospitais. A exigência de pontuar totalmente o Índice de Comorbilidade Charlson limita a aplicação na cabeceira do doente do CODEX e LACE.

Uma série de estudos revelou resultados positivos em intervenções destinadas a reduzir a re-hospitalização.^{45–47} Existe espaço para investigação adicional no sentido de melhorar os resultados, especialmente na DPOC.^{48,49} O grupo de risco mais baixo (PEARL 0–1) inclui quase um terço da população. Esta estratificação do risco pode influenciar a investigação excluindo grupos de baixo risco (é importante notar que só o risco de morte era de 2,5% no grupo de baixo risco, PEARL 0–1), ou utilizando técnicas de aleatorização que incluem estratificação ou minimização por grupo de risco.

Na prática clínica atual, é utilizada a avaliação clínica para identificar e obter recursos para doentes com um risco elevado de re-hospitalização, embora seja um método pouco eficaz.³ O *score* PEARL oferece uma previsão robusta e consistente de re-hospitalização ou morte no prazo de 90 dias. O *score* PEARL melhora a tomada de decisões clínicas e a distribuição de recursos, embora a quantificação do impacto do PEARL em termos de custos e de resultados nos doentes exija investigação adicional.

Agradecimentos Agradecemos a Victoria Ferguson pela sua contribuição na gestão de dados. Agradecemos o árduo trabalho das equipas de pesquisa e clínicas na recolha de dados, incluindo Stephen Gundry, Maureen Armstrong, Peter Fenwick, Liz Norman e a sua equipa, Nicola Bateman, June Battram, Angela Scott-Johnson, Valerie O'Dwyer, Karen Heslop-Marshall e a sua equipa. Agradecemos a Ross C Palmer pelo seu acrónimo PEARL. Um acervo estatístico valioso foi fornecido por Colin Muirhead. Agradecemos aos nossos especialistas, especialmente Therese Gibson, pelo seu apoio e contribuição com os estudos de pesquisa planeados e os serviços clínicos.

Contribuições SCB desenhou e obteve o financiamento para o estudo. CE, GJG e JS contribuíram para o projeto de teste. SCB, MW, RNH, RH e SCS foram pesquisadores primários em cada site. CE reuniu os dados, realizou a análise estatística e redigiu o manuscrito. Análise e interpretação de dados foi suportada por SCB, GJG, JS e NS. O manuscrito foi reformulado pela SCB, GJG, JS e CE. Todos os autores foram envolvidos com a aquisição de dados, contribuíram para a interpretação dos resultados, foram revistos e aprovaram o manuscrito final.

Financiamento Este estudo foi financiado pelo Departamento de Saúde, Breathe North appeal para o projeto de teste. SCB, MW, RNH, RH e SCS foram pesquisadores primários em cada site. CE foi financiado pelo programa Northumberland ca NHS Foundation Trust Teaching and Research Fellowship.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Comité NRES North East, Reino Unido (REC referência: 12 / NE / 0379).

Declaração de partilha de dados Qualquer pessoa ou parte interessada em aceder aos dados devem entrar em contato com SCB.

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

REFERÊNCIAS

- Healthcare Commission. Clearing the air. A national study of chronic obstructive pulmonary disease. Commission for Healthcare Audit and Inspection, 2006.
- Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137–41.
- Allaudeen N, Schnipper JL, Orav EJ, et al. Inability of providers to predict unplanned readmissions. *J Gen Intern Med* 2011;26:771–6.
- Allmagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014;145:972–80.
- Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009;374:704–11.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692–9.
- Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1189–95.
- van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ* 2010;182:551–7.
- Kansagara D, Englander H, Salanitro A, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA* 2011;306:1688–98.
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:369–74.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67:957–63.
- 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(Pt 1):1418–22.

13. Doll H, Miravittles M. Health-related QOL in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2005;23:345–63.
14. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, *et al.* Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;30:907–13.
15. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Roman Sánchez P, *et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925–31.
16. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347–65.
17. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012;67:970–6.
18. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, *et al.* Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2016;71:133–40.
19. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM* 2010;103:817–29.
20. Steyerberg E. Clinical prediction models, a practical approach to development, validation and updating. Springer, 2009.
21. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, *et al.* Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: The CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014;11:e1001744.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
23. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, *et al.* Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058–62.
24. Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, *et al.* Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med* 1984;3:143–52.
25. Carley S, Dosman S, Jones SR, *et al.* Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies. *Emerg Med J* 2005;22:180–1.
26. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc* 1996;91:473–89.
27. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, *et al.* Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162:W1–73.
28. Field A. Discovering statistics using SPSS. 3rd edn. London: SAGE, 2009.
29. Royston P, Moons KG, Altman DG, *et al.* Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b604.
30. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med* 2004;23:1631–60.
31. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
32. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. Goodness of fit tests for the multiple logistic regression model. *Commun Stat* 1980;9:1043–69.
33. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, *et al.* Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med* 2004;23:2567–86.
34. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodríguez F, *et al.* Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016;47:113–21.
35. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355:2615–7.
36. Suh ES, Mandal S, Harding R, *et al.* Neural respiratory drive predicts clinical deterioration and safe discharge in exacerbations of COPD. *Thorax* 2015;70:1123–30.
37. Kon SS, Jones SE, Schofield SJ, *et al.* Gait speed and readmission following hospitalisation for acute exacerbations of COPD: a prospective study. *Thorax* 2015;70:1131–7.
38. Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, Chaplin EJ, *et al.* Bedside assessment of quadriceps muscle by ultrasound after admission for acute exacerbations of chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:810–16.
39. Martins CS, Rodrigues MJO, Miranda VP, *et al.* Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *Neth J Med* 2009;67:341–9.
40. Brekke PH, Omland T, Holmedal SH, *et al.* Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Eur Respir J* 2008;31:563–70.
41. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, *et al.* Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:918–23.
42. Pooler A, Beech R. Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:315–30.
43. Agustí A, Edwards LD, Celli B, *et al.* Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636–46.
44. 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.
45. Naylor M, Brooten D, Jones R, *et al.* Comprehensive discharge planning for the hospitalized elderly. A randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;120:999–1006.
46. Coleman EA, Parry C, Chalmers S, *et al.* The care transitions intervention: results of a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166:1822–8.
47. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, *et al.* A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190–5.
48. Bucknall CE, Miller G, Lloyd SM, *et al.* Glasgow supported self-management trial (GsuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1060.
49. 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.



NOVA FORMULAÇÃO COM EFEITO PÓS-MUCOATIVO SUSTENTADO⁽¹⁾

Pulmiben[®] Lisina

Carbocisteína,
lisinato mono-hidratado



1

SAQUETA
DIA*



SEM
SÓDIO



SEM
LACTOSE



SEM
AÇÚCAR



SABORA
LARANJA

40 saquetas

AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS



GRUPO ITALFARMACO

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

*Posologia de adultos e adolescentes

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

⁽¹⁾P.C. Braga *et al.* Long-Lasting Effects on Rheology and Clearance of Bronchial Mucus after Short-Term Administration of High Doses of Carbocysteine-Lysine to Patients with Chronic Bronchitis, *Respiration* 1990;35:353–358.

*Posologia de adultos e adolescentes

Ecografia torácica de ponta: intervenção e terapêutica

John P Corcoran,^{1,2} Rachid Tazi-Mezalek,³ Fabien Maldonado,⁴ Lonny B Yarmus,⁵ Jouke T Annema,⁶ Coenraad F N Koegelenberg,^{7,8} Victoria St Noble,⁹ Najib M Rahman^{1,2,10}

¹Oxford Centre for Respiratory Medicine, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

²University of Oxford Respiratory Trials Unit, Churchill Hospital, Oxford, UK

³Department of Thoracic Oncology, Pleural Diseases and Interventional Pulmonology, Hôpital Nord, Aix-Marseille University, Marseille, France

⁴Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA

⁵Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁶Department of Pulmonology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

⁷Division of Pulmonology, Department of Medicine, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

⁸Tygerberg Academic Hospital, Cape Town, South Africa

⁹Department of Radiology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

¹⁰NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, UK

Correspondência para

Dr John P Corcoran, University of Oxford Respiratory Trials Unit, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LE, UK; jpcorcoran@doctors.org.uk

Recebido a 23 de agosto de 2016
Revisto a 14 de março de 2017
Aceite a 23 de março de 2017
Publicado primeiro online a 13 de abril de 2017

Para citar: Corcoran JP, TaziMezalek R, Maldonado F, et al. Thorax 2017;72:840–849.

RESUMO

A utilização de ecografia torácica fora dos serviços de radiologia e na prática clínica quotidiana está a tornar-se cada vez mais frequente, tendo sido incorporada nas normas de cuidados de saúde de muitas especializações. A experiência e exposição a ecografias torácicas da maioria dos médicos prende-se com a sua utilização como adjuvante em intervenções pleurais e torácicas, devido aos benefícios amplamente reconhecidos para a segurança do doente e para a redução do risco. No entanto, à medida que os médicos ficam cada vez mais familiarizados com as capacidades da ecografia torácica cresce a procura de novas formas de utilização, o que poderá melhorar a prática e os cuidados ao doente. Este artigo analisa as formas como o advento da ecografia torácica está a mudar a abordagem nos exames e no tratamento de doenças respiratórias ao nível da intervenção, incluindo o impacto da ecografia torácica em áreas como os procedimentos de segurança dos doentes, os procedimentos de diagnóstico e terapêuticos e a previsão de resultados; também apreciará potenciais orientações de investigação e clínicas para o futuro.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a ecografia torácica (ET) tem-se tornado uma ferramenta tão essencial quanto o estetoscópio para o tratamento dos doentes com doenças respiratórias. A atitude dos médicos está a mudar e estes reconhecem cada vez mais que o exame clínico e a radiografia torácica simples são frequentemente imprecisos.^{1,2} Esta evolução da prática clínica foi facilitada, em parte, pela evolução tecnológica, com o aumento da disponibilidade de máquinas de ecografia portáteis altamente especializadas que podem ser facilmente levadas até à cabeceira do doente. A introdução de normas de formação em ecografia para os currículos das pós-graduações médicas^{3–5} deu origem a uma nova geração de médicos com um conjunto de competências clínicas e de interesses que promovem a contínua expansão e evolução da utilização da ET.

Esta revolução é claramente observada no campo da pneumologia de intervenção, em que o advento da ET alterou drasticamente o número de procedimentos e a forma como estes são realizados. Muitos médicos consideram a ET pouco mais do que um meio de confirmação da presença ou ausência de líquido pleural antes de uma intervenção. Neste artigo de revisão,

temos por objetivo demonstrar que esta ideia é apenas um ponto de partida; convidando o leitor a considerar as atuais capacidades da ET e também a forma como o trabalho em curso está a mudar a forma como investigamos e tratamos os doentes com doença respiratória. Iremos examinar os aspetos práticos da utilização da ET no trabalho clínico diário e as evidências relevantes para a segurança do doente que os corroboram. Será descrito o impacto da ET em procedimentos básicos e mais avançados, juntamente com uma descrição geral de como a previsão de resultados e a investigação futura continuarão a mudar a nossa prática nos próximos anos.

CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS

Os médicos clínicos que utilizam regularmente a ET devem ter uma formação completa de acordo com um programa aprovado^{3–5} sob supervisão adequada e manter um registo da prática que seja sujeito a auditoria (interna ou externa) e demonstre competência contínua. Todos os médicos devem reconhecer as suas próprias limitações, dos seus colegas e do seu ambiente de trabalho; idealmente, deve haver um itinerário de referenciação claro que permita aceder a apoio de colegas experientes num serviço de radiologia ou através de interação numa equipa multidisciplinar. As competências e a experiência que o médico terá de adquirir irão variar consoante a sua especialidade e a sua área geográfica de prática. Muito dependerá do que é necessário para as responsabilidades clínicas diárias de cada indivíduo e aquilo que a sua carga de trabalho permitirá exercer continuamente com competência.

O modo de brilho (B) convencional de uma ecografia proporciona ao operador informações suficientes para a maioria das aplicações e intervenções torácicas com ET, mas as máquinas mais modernas oferecem ao operador uma seleção de outras opções, incluindo o modo de movimento (M) e o eco-doppler a cores. Uma sonda curvilínea de baixa frequência (2–5 MHz) é a mais útil, se apenas se puder selecionar uma, pois permite a avaliação de estruturas superficiais e profundas graças à penetração de tecido oferecida. Esta penetração é obtida às custas da qualidade da imagem e, se for possível sacrificar a profundidade (por exemplo, ao avaliar a parede torácica e/ou a doença pleural parietal), uma sonda linear de alta frequência (5–10 MHz) fornecerá mais detalhes e melhor resolução. Se a máquina possuir definições predefinidas ou

pré-configuradas para ecografia, estas devem ser escolhidas para se adaptar ao trabalho em curso — o modo “abdominal” é utilizado em intervenções nas quais a profundidade da vista é importante (por exemplo, a avaliação de um derrame pleural e de estruturas distais, como os pulmões e o mediastino), ao passo que os modos “tiroide” ou “musculosquelético” devem ser selecionados para trabalho proximal que incida na parede torácica ou gânglios linfáticos superficiais. Em muitos casos, é possível otimizar a qualidade da imagem reservando tempo para ajustar os parâmetros no início de uma avaliação por ecografia, como o ganho, a profundidade e a compensação por tempo/ganho, — o sucesso desse ajuste fino dependerá da experiência do operador e da sua familiaridade com as características de uma máquina específica.

A obtenção de um ambiente seguro e controlado para a intervenção, incluindo o posicionamento ideal do doente, é importante, mas muitas vezes, não valorizado. Muitos médicos estarão familiarizados com ET de diagnóstico no “posto de atendimento” de emergência para doentes com doença aguda, onde o exame é imprevisível e realizado a qualquer hora, normalmente por um único operador na cabeceira do doente, em que o doente é colocado numa posição de supinação e o operador utiliza uma abordagem por zona.⁶ Em contraste, a ET intervencional é sobretudo utilizada em cenários eletivos ou salas esterilizadas por uma equipa clínica, em que se pode ponderar a posição do doente de acordo com a área de potencial interesse, determinada antecipadamente por imagiologia prévia (por exemplo, TC). Neste cenário, o exame pode ser realizado com o doente numa posição vertical e inclinada (parede torácica posterior); numa posição em decúbito lateral (parede torácica lateral); ou em posição semissupina (parede torácica anterior, incluindo sulco superior). A minimização do movimento do doente e o intervalo de tempo entre a avaliação inicial da ET e o procedimento subsequente são cruciais para o sucesso de qualquer intervenção de uma perspectiva de diagnóstico, terapêutica e segurança. Devem ser arquivadas imagens fixas e, idealmente, pequenos cliques de vídeo de todas as ecografias para fins de formação, qualidade e médico-legais. Gostaríamos de incentivar os médicos a desenvolver um método normalizado de comunicação dos resultados dos exames de ET ao seu centro, facilitando assim a consistência e a rápida transferência dos mesmos entre diferentes médicos envolvidos nos cuidados de um doente.

SEGURANÇA DO DOENTE

Não há dúvida de que as preocupações com a segurança dos doentes em intervenções pleurais tenham sido uma força impulsionadora importante por detrás do aumento da adesão à ET de médicos que não radiologistas ao longo da última década. Há muito que se reconhece os riscos associados até a uma simples toracocentese,⁷ mas foi o alerta da *National Patient Safety Agency* do Reino Unido em 2008⁸ que salientou a necessidade de uma alteração na prática clínica, tendo em conta a extensão de danos iatrogénicos evitáveis causados por intervenções pleurais “cegas”. A utilização básica da ET permite a identificação segura e precisa de líquido pleural e de outras estruturas anatómicas relevantes, como o pulmão, o coração, o diafragma e as vísceras abdominais subjacentes. As evidências globais que apoiam a utilização da ET como complemento às intervenções pleurais e a redução associada do risco para os doentes são esmagadoras.⁹⁻¹² Exceto nos casos em que a disponibilidade de recursos ou circunstâncias de emergência constituam uma barreira intransponível, a avaliação com ET deve ser considerada o “padrão ouro” essencial, antes de qualquer intervenção pleural, para suspeita de líquido.

Contudo, o potencial da ET para melhorar a segurança do doente vai para além da determinação básica da existência ou

não de derrame. A utilização da ET não garante a seleção adequada do local para intervenção e pode incentivar os médicos a saírem do triângulo anatómico seguro, uma vez que o líquido é muitas vezes mais facilmente observado posteriormente, onde os recessos costodiafragmáticos permitem uma maior acumulação e profundidade aparente de líquido na ET com o doente numa posição vertical. Uma abordagem mais posterior durante a intervenção pleural aumenta o risco de lesões nos vasos intercostais, devido a uma tortuosidade aumentada e à localização variável dentro do espaço das costelas e à maior proximidade da linha média da coluna.^{13 14} Isto por sua vez pode levar a uma complicação iatrogénica potencialmente fatal, mesmo num procedimento como uma aspiração com agulha de pequeno calibre.^{15 16} Os dados publicados sugerem que a ET possibilita a identificação dos vasos intercostais e das suas respetivas posições dentro do espaço de uma costela específica através da avaliação com doppler a cores,^{17 18} dessa forma o operador pode selecionar o local mais seguro para uma intervenção pleural e minimizar a probabilidade de lesão vascular.¹⁹ São necessários estudos de grande dimensão para avaliar a utilidade desta técnica, dada a relativa raridade destas complicações e as competências adicionais necessárias para que esta prática se torne comum.

O papel desempenhado pela ET na melhoria da segurança do doente não termina onde o procedimento começa. Além de possibilitar a orientação em tempo real de qualquer intervenção pleural, a ET também permite que o operador identifique quaisquer complicações iatrogénicas o mais cedo possível. Desta forma, pode-se iniciar imediatamente um tratamento adequado e limita-se o risco de outros danos. O rastreio ecográfico após o procedimento no local da intervenção pode identificar hemorragias ativas na superfície pleural parietal²⁰ ou a acumulação rápida de líquido altamente ecogénico no espaço pleural, demonstrando um movimento em espiral ou um efeito de gradiente à medida que material celular mais pesado é depositado na parte mais dependente do líquido acumulado.²¹

Vários estudos demonstraram igualmente que a ET pode ser utilizada para reconhecer pneumotórax iatrogénico na sequência de procedimentos como, por exemplo, a toracocentese, a biopsia pulmonar transbrônquica ou a biopsia pulmonar guiada por imagem,²²⁻²⁴ utilizando características ecográficas chave, como a presença de um ponto pulmonar, a ausência de linhas B e o deslizamento pulmonar. Esta última característica é melhor avaliada utilizando o modo B de ecografia padrão, mas também foi descrita em imagens do modo M, como um sinal “estratosfera” (observado com pneumotórax), em comparação com o sinal de “areia de praia” (deslizamento pulmonar normal). A ET tem algumas limitações no diagnóstico do pneumotórax; é, em grande medida, um exame binário (ou seja, pneumotórax presente ou não) e tem uma eficácia limitada na determinação da dimensão, limitando-se ao “seguimento” de um ponto pulmonar, acresce ainda que a sua precisão é questionável em doentes com enfisema subjacente.²⁵ No entanto, os dados disponíveis sugerem que a ET possui uma sensibilidade, especificidade e precisão que poderão ser superiores às de uma radiografia torácica simples num cenário pós-procedimento²²⁻²⁴ além da clara vantagem de estar imediatamente disponível na cabeceira do doente. Também poderá demonstrar ser superior a radiografias torácicas simples na avaliação do sucesso subsequente de qualquer intervenção terapêutica posterior,²⁶ embora este trabalho tenha de ser replicado em investigações futuras.

PULMÃO NÃO EXPANSÍVEL

Pulmão não expansível (PNE) é um termo genérico utilizado para descrever uma situação na qual o pulmão está fisicamente

restrito por um processo patológico e não se podendo expandir totalmente para permitir a aposição das superfícies viscerais e pleurais parietais; isto cria um potencial espaço para a acumulação recorrente de líquido pleural. O PNE pode ser provocado por “pulmão encarcerado” ou “encarceramento dos pulmões”; termos que são frequentemente utilizados como sinónimos mas que descrevem processos distintos, embora relacionados.²⁷

Pragmaticamente, os problemas clínicos que surgem são bastante semelhantes caso o PNE seja causado por obstrução brônquica proximal, uma lesão de grandes dimensões dos tecidos moles parenquimais, o desenvolvimento primário de espessamento pleural visceral fibroso na ausência de estímulos externos óbvios (pulmão encarcerado) ou o espessamento pleural visceral reativo secundário na presença de inflamação pleural ativa, infeção ou malignidade (encarceramento dos pulmões). É provável que a presença de PNE inviabilize qualquer tentativa de pleurodese devido à ausência de aposição pleural suficiente para permitir a formação de aderências ou à tendência inerente do pulmão afetado para recuar da parede torácica. Qualquer derrame relacionado com o PNE é suscetível de rápida recidiva em resultado do potencial espaço criado pela não expansão dos pulmões e o facto de estes não ocuparem o espaço do líquido removido. Os benefícios sintomáticos da drenagem de um derrame secundário ao PNE podem ser altamente variáveis e até mesmo mínimos, se o líquido não prejudicar o movimento da parede torácica ou do diafragma.²⁸ De facto, a drenagem excessiva de líquido no contexto do PNE pode piorar a condição do doente, uma vez que a pressão intrapleural negativa resultante pode causar sintomas incómodos, como a dor torácica e tosse intratável, e resultar em pneumotórax ex-vacuo grave ou re-expansão do edema pulmonar.

O resultado final é uma situação em que os médicos não têm meios prospetivos fiáveis para prever que doentes com um grande derrame sofrem de PNE subjacente, ou, de facto, que doentes com PNE poderão beneficiar da drenagem pleural ao nível dos sintomas. As estratégias atualmente disponíveis dependem da realização de uma intervenção pleural inicial no doente, geralmente toracocentese de grande volume, para permitir a realização de uma manometria pleural,²⁹ e/ou a demonstração de pneumotórax ex-vacuo numa radiografia torácica pós-drenagem, para confirmar a presença de PNE. No entanto, um estudo de prova de conceito³⁰ recente sobre a avaliação ecográfica avançada de doentes com derrame pleural demonstrou que esta é potencialmente útil na identificação da presença provável de PNE antes de se recorrer a um procedimento invasivo (figura 1).

Nesse estudo³⁰ colocava-se a hipótese de que o PNE não seria tão conducente à transmissão dos impulsos cardíacos e que apresentaria um movimento mais restrito dentro de um derrame pleural. Para provar esta situação, utilizou-se a ecografia em modo M e a análise de imagens obtidas por speckle tracking, com o objetivo de medir a deslocação do tecido e o padrão de strain (deformação), respetivamente, dentro do pulmão. Durante a drenagem subsequente do derrame foi realizada uma manometria pleural, para servir de exame de referência para o PNE, utilizando tecnologia atualmente disponível; o diagnóstico de PNE foi depois confirmado por avaliação consensual dos estudos imagiológicos pós-drenagem por dois médicos independentes. Num estudo de 81 doentes, tanto a imagiologia com speckle tracking (área sob a curva característica recetor-operador, CAUCRO 0,86) como o modo M (CAUCRO 0,79) tiveram um desempenho superior à manometria pleural (CAUCRO 0,69) no diagnóstico do PNE.

Estes resultados³⁰ têm ainda de ser replicados num estudo separado de maior dimensão, embora os dados observacionais subsequentes sugiram que a mesma técnica possa ser

facilmente incorporada na prática clínica diária.³¹ Além disso, a sua adoção generalizada exigiria que a maioria dos médicos com formação em ET desenvolvesse competências para além das atualmente utilizadas na prática clínica normal, na aquisição, análise e interpretação dos achados da ET. Também não existem dados sobre a forma como os resultados podem estar correlacionados com as evoluções clínicas dos doentes — nomeadamente, o alívio sintomático da drenagem. Contudo, a capacidade de diagnosticar o PNE de forma não invasiva e antes de qualquer intervenção pleural seria um avanço significativo. Permitirá aos médicos selecionar, num estágio precoce, a via de gestão mais adequada (ou seja, cateter pleural tunelizado, por oposição a pleurodese) e a informar os doentes sobre a provável evolução clínica do seu tratamento.

PROCEDIMENTOS TRANSTORÁCICOS DE DIAGNÓSTICO

Existem cada vez mais evidências que apoiam a utilização de ET como adjuvante de diversas intervenções transtorácicas de diagnóstico para patologias da parede torácica, pleurais e do parênquima. Isto exige que se faça uma distinção clara entre os procedimentos de ecografia “assistida” e “guiada”. O primeiro termo descreve geralmente um processo em que a ecografia é utilizada apenas para marcar um local para intervenção subsequente; por oposição, o segundo termo indica que a ecografia é utilizada livremente e em tempo real para orientar a passagem de uma agulha ou outro dispositivo. Ambas as abordagens têm o seu lugar e vantagens: a assistência por ecografia demora menos tempo para aprender e executar, ao passo que a orientação em tempo real facilita intervenções mais complexas e permite ao operador confirmar visualmente o que está a ser amostrado num determinado momento. A utilização de um acessório para orientação de agulha num transdutor ecográfico pode simplificar ainda mais o processo de aprendizagem e a realização de procedimentos guiados, permitindo uma colheita de amostras simples e precisa no menor tempo possível.

Biopsia da pleura

A técnica de biopsia pleural fechada como meio de obtenção de tecido para diagnóstico está há muito estabelecida,³²⁻³³ e continua a ser popular devido à sua acessibilidade e à sua aceitação por doentes e médicos, particularmente como uma alternativa à toracoscopia, em áreas onde os recursos de saúde são limitados. Existem dados de boa qualidade que sugerem que a utilização de orientação por imagem, quer seja com TC ou ecografia, melhora muito tanto a rentabilidade do diagnóstico como a segurança do doente.³⁴ Por sua vez, o maior acesso à ET permitiu que os pneumologistas de intervenção pudessem oferecer este serviço com sucesso e evoluções clínicas comparáveis aos dos seus colegas de radiologia³⁵⁻³⁷ (figura 2). A ET tem vantagens sobre a TC por ser não ionizante, de utilização mais rápida e por permitir ao operador compensar movimentos respiratórios em tempo real, sem necessidade de manobras de apneia; no entanto, a TC deteta lesões pleurais que podem estar inacessíveis à ET (por exemplo, por detrás de costelas ou outras estruturas ósseas). Outros fatores que podem influenciar a rentabilidade do diagnóstico incluem a patologia subjacente (infeciosas, nomeadamente, TB vs. malignidade; e tipo de malignidade), área afetada pela doença (localizada vs. difusa), número de amostras colhidas e a experiência do operador.

Não existem dados sólidos que permitam distinguir se diferentes tipos de agulha, de guilhotina (por exemplo, Abrams) ou de corte, melhoram a qualidade da amostra ou a rentabilidade do diagnóstico. O maior estudo publicado sobre esta questão³⁵ utilizou uma técnica assistida por ecografia em 89 doentes com suspeita de pleurite tuberculosa, aleatorizando

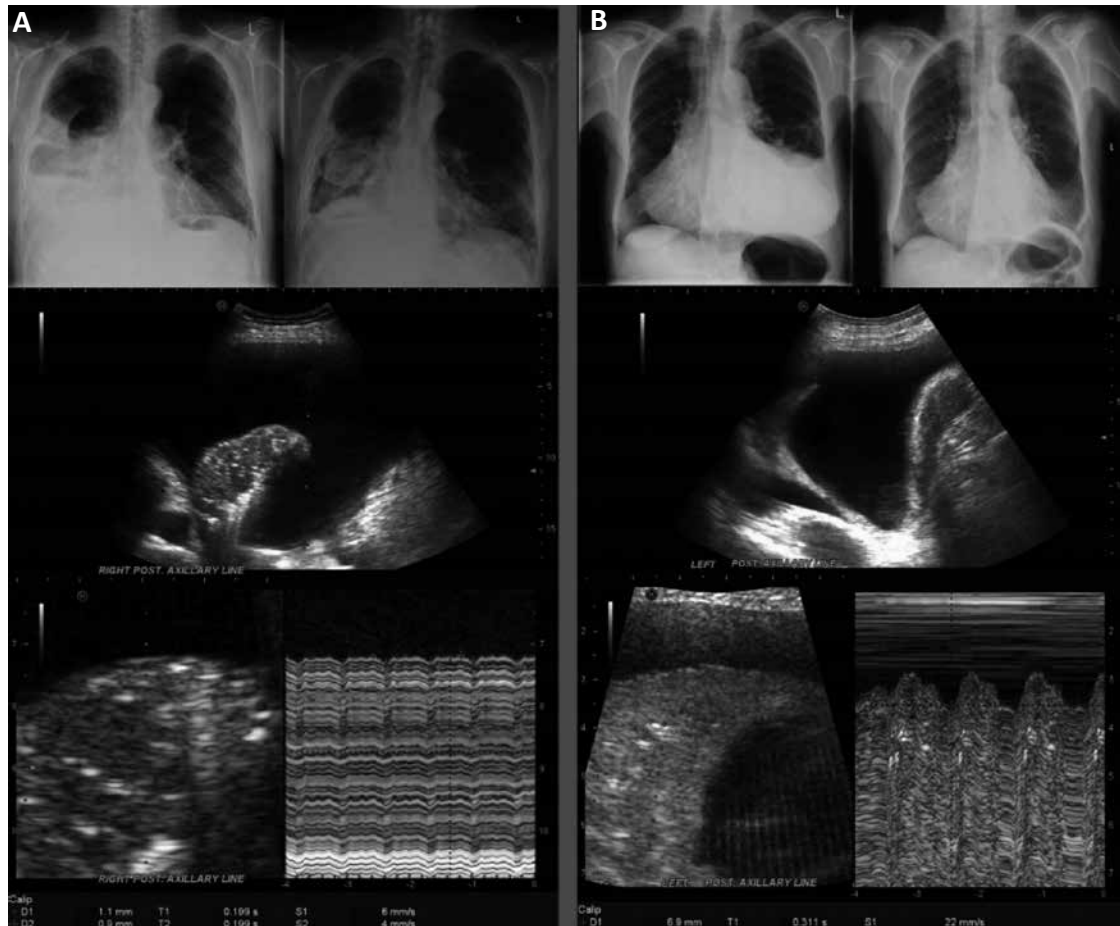
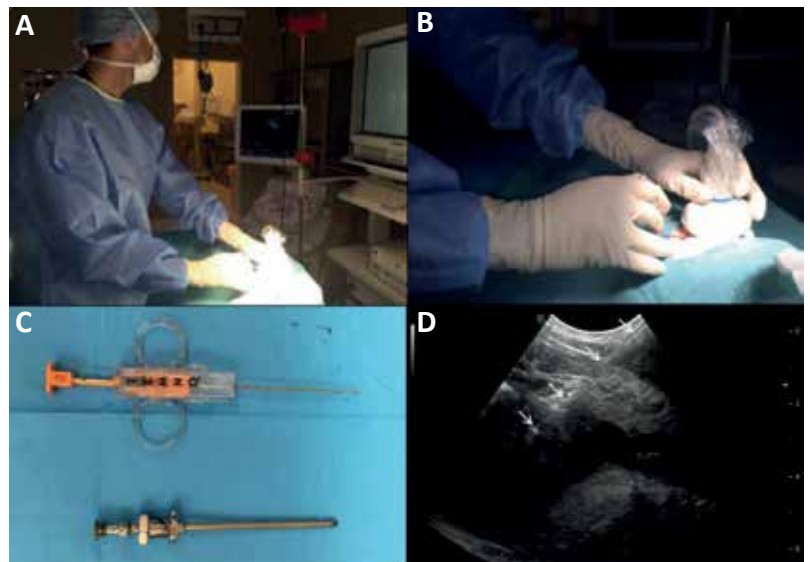


Figura 1 Avaliação ecográfica do movimento pulmonar utilizando o modo M: (A) painel de imagens que mostram radiografia do tórax (RX-T) pré-drenagem e pós-drenagem com pulmões não expansíveis; a ecografia torácica (ET) pré-drenagem correspondente em que os pulmões estão consolidados e sofrem fraca retração e fraca transmissão de impulsos cardíacos; (B) painel de imagens que mostram RX-T pré-drenagem e pós-drenagem em que os pulmões se expandem normalmente; ET pós-drenagem correspondente que mostra pulmões atelectásicos com uma boa transmissão de impulsos cardíacos (observe a forma de onda arterial clara com entalhe dicrótico).

Figura 2 Ecografia torácica - Biópsia da pleura guiada por ET: (A) procedimento num cenário esterilizado com operador, doente em posição de decúbito lateral e equipamento de ecografia em linha; (B) grande plano da sonda de ecografia e da agulha de biópsia em que se demonstra a técnica de introdução paralela ao feixe de sons em tempo real; (C) agulhas de biópsia de Abrams e de corte; (D) imagem de ET em que se mostra uma agulha de biópsia de corte a passar a parede torácica e o espessamento da pleura (setas brancas sólidas) com a ponta da agulha visível num pequeno derrame.



para biópsias com agulha de Abrams ou agulhas de corte. Embora os resultados indiquem que a biópsia com agulha de Abrams estava associada a uma melhor rentabilidade do diagnóstico, o estudo foi criticado por ter sido terminado antes do tempo, o que colocou em causa a significância e a validade de quaisquer achados.³⁸ A utilização de uma técnica assistida, por oposição a uma guiada, pode também ter tido um efeito adverso mais significativo na eficácia das biópsias com agulha de corte, em comparação com as agulhas de Abrams, de maior dimensão. Vale a pena chamar a atenção para o facto de que

outros estudos de biópsias pleurais com agulhas de corte^{36 37} conduzidos por médicos e que utilizaram uma técnica guiada relataram uma rentabilidade do diagnóstico mais elevada (90,6% e 84,0%, respetivamente) do que a observada neste ensaio aleatorizado (78,7%).³⁵

Os dados publicados que permitem uma comparação direta entre a biópsia para doença pleural guiada por ecografia ou por TC são limitados. Um ensaio aleatorizado recentemente publicado³⁹ de comparação de biópsia de agulha guiada por TC com agulha de Abrams com a biópsia de agulha assistida por

ecografia com agulha de corte em exames de 150 doentes com doença pleural, indicou a superioridade da primeira técnica, com uma sensibilidade de diagnóstico de 82,4% vs. 66,7% ($p = 0,029$). No entanto, a decisão de utilizar diferentes agulhas de biopsia nos dois grupos de estudo e uma técnica assistida por ecografia, em vez de guiada, significa que os achados não podem ser facilmente extrapolados para ajudar a tomar decisões na prática clínica diária. Um estudo retrospectivo⁴⁰ comparou os resultados de biopsias de agulha de corte guiadas por TC e ecografia tanto para lesões pleurais ($n=86$) como para lesões periféricas do parênquima pulmonar ($n=187$), não demonstrando diferenças significativas na sensibilidade de diagnóstico entre as duas técnicas e que a utilização de ecografia foi mais rápida, mais barata e esteve associada a um risco inferior de pneumotórax iatrogénico.

Com base nos dados atualmente disponíveis, os autores sugerem que a ET pode, em geral, ser considerada como uma alternativa adequada e equivalente à TC na realização de biopsias pleurais guiadas por imagem, desde de que o operador tenha recebido formação sobre a utilização de orientação com ET em tempo real. Devem ser recolhidas entre 6 e 10 amostras para biopsia, idealmente em diferentes planos de orientação, para garantir uma colheita adequada. Na ausência de anomalias pleurais evidentes, a probabilidade de um diagnóstico positivo aumenta se se utilizar uma localização baixa (supradiaphragmática)⁴¹ isto deve-se, provavelmente, ao facto de a doença metastática favorecer a parte inferior da pleura parietal, devido à distribuição de estomas responsáveis pela drenagem do espaço pleural para o sistema linfático adjacente. Enquanto aguardamos por mais estudos comparativos, aconselhamos os médicos a utilizar o tipo de agulha de biopsia com o qual estão mais familiarizados e confortáveis na sua prática diária.

Aspirado e biopsia pulmonar

Há mais de meio século que se utiliza técnicas de colheita de amostras pulmonares percutâneas guiadas por imagem para diagnóstico de diversas condições respiratórias, sendo os exames para a suspeita de malignidade a indicação mais amplamente reconhecida. Embora a biopsia guiada por TC seja a abordagem relativamente mais comum, vale a pena chamar a atenção para o facto de que a colheita de amostras guiada por ET de lesões pulmonares periféricas é um método também há muito estabelecido,⁴² podendo mesmo ser vantajoso em circunstâncias específicas por razões semelhantes às indicadas para a biopsia da pleura. A utilização de biopsia ou de aspirado pulmonar guiados por ET para lesões pulmonares periféricas exige a seleção prévia de casos adequados, a massa ou nódulo deve estar adjacente à parede torácica, sem qualquer tecido pulmonar arejado entre os dois, de modo a que possa ser visualizado por ecografia (figura 3). A extensão de contacto pleural da lesão de interesse poderá influenciar diretamente a rentabilidade do diagnóstico.⁴³ Imagens de TC anteriores devem ser analisadas para simplificar e correlacionar a localização anatómica das lesões alvo. A maioria das lesões será hipoeoica e terá uma demarcação ecogénica clara na interface com o pulmão arejado circundante; a avaliação ecográfica mais aprofundada pode ser viável em massas de maior dimensão com o objetivo de identificar áreas necróticas, através da ecotextura, e áreas altamente vascularizadas, utilizando doppler a cores. Isto, por sua vez, permite a colheita de amostras direcionada guiada por ET em tempo real, de forma a maximizar a rentabilidade do diagnóstico.⁴⁴

A maioria dos primeiros dados sobre a utilização da biopsia do pulmão guiada por ET de lesões estava relacionada com o procedimento realizado por radiologistas especializados; uma revisão da literatura e uma análise sistemática⁴⁵

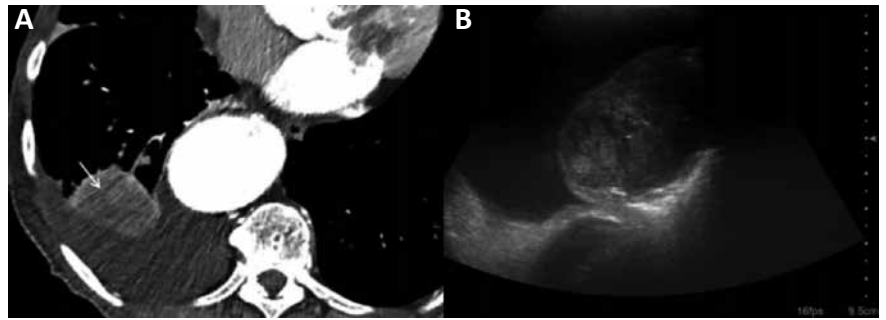
recentemente publicadas indicaram uma precisão global de diagnóstico de 88,7% para esta técnica, em comparação com 92,1% para a biopsia guiada por TC. As complicações iatrogénicas, nomeadamente o pneumotórax, foram menos frequentes em procedimentos guiados por ET (4,4% vs. 20,5% para biopsia guiada por TC), embora isto possa simplesmente dever-se ao facto de apenas as lesões periféricas de baixo risco serem passíveis de avaliação e colheita de amostras por ecografia. No entanto, existe cada vez mais literatura em que a utilização da biopsia pulmonar guiada por ET é descrita por pneumologistas de intervenção,^{46 47} refletindo o maior acesso e a maior competência deste grupo com a ecografia, mas também a necessidade de proporcionar um serviço de diagnóstico consolidado e eficaz para os doentes com suspeita de malignidade intratorácica.

Embora não tão conhecida, a colheita de amostras pulmonar guiada por ET tem um potencial papel no diagnóstico fora da esfera de suspeita de malignidade. A pneumonia é a doença infecciosa mais comum em todo o mundo e tem um impacto significativo e crescente, devido à mortalidade e à morbilidade, em todos os grupos etários.⁴⁸ Na maioria dos casos, o organismo causador nunca será identificado, deixando os doentes e médicos dependentes dos antibióticos de largo espectro que se considere mais “acertado”. O risco de uma evolução clínica negativa é significativamente aumentado nos indivíduos nos quais este tratamento inicial se revelar ineficaz. Além disso, numa era em que a resistência bacteriana continua a aumentar, a capacidade para definir a terapêutica e gerir os antibióticos será provavelmente cada vez mais importante. A técnica de aspiração transtorácica com agulha (ATA) ou de “punção pulmonar” está bem descrita na literatura, tanto em adultos como em crianças^{49–52} e apresenta uma rentabilidade microbiológica elevada, de cerca de 50%, e baixas taxas de complicações <5% (mais frequentemente, pneumotórax localizado ou hemoptise transitórias), mesmo na colheita de amostras não guiada radiologicamente. O próprio procedimento é relativamente rápido e simples, exigindo apenas a inserção de uma agulha ultrafina (normalmente ≤ 22 G) em pulmão consolidado e subsequente aspiração em condições assépticas. As crescentes evidências para a utilização da ET como uma ferramenta de diagnóstico de primeira linha para a pneumonia em ambiente hospital^{53 54} veem naturalmente ao encontro da utilização concomitante da ATA como auxiliar para as escolhas de tratamento subsequentes. Um estudo piloto que avaliou a viabilidade e a segurança da ATA guiada por ET para a pneumonia⁵⁵ apresentou resultados promissores; agora é necessária uma avaliação mais aprofundada num estudo prospetivo de maiores dimensões para determinar a forma como isto pode influenciar as evoluções clínicas significativas.

Colheita de amostras de gânglios linfáticos

A capacidade de reconhecer e recolher amostras de linfadenopatia cerebral e cervical anormal que esteja acessível a avaliação ecográfica deve ser considerada como uma competência fundamental dos pneumologistas de intervenção e dos oncologistas especializados em cancro do pulmão. Este facto foi reconhecido pela inclusão nos níveis mais avançados de algumas normas de formação em ET.³ Esta capacidade permite ao médico responsável diagnosticar e, no caso de suspeita de doença maligna, potencialmente determinar o estágio da doença, com implicações para o tratamento subsequente.⁵⁶ O processo de realização do exame e, se necessário, de colheita de amostras dos gânglios linfáticos é muitas vezes suficientemente simples para ser realizado em ambulatório no momento da avaliação clínica inicial do doente, simplificando assim a via de diagnóstico e potencialmente eliminando a necessidade de procedimentos mais invasivos num estágio posterior.

Figura 3 Cancro do pulmão de células não pequenas: (A) uma imagem de TC axial em que se mostra uma massa no lóbulo inferior direito e derrame pleural adjacente; (B) imagem de ecografia torácica, no mesmo doente, em que se mostra derrame simples e o tumor subjacente no tecido pulmonar, com áreas de necrose e vários canais hipoeoicos consistentes com brônquios cheios de líquido.



A avaliação aprofundada da linfadenopatia requer a utilização de um transdutor de alta frequência (8–12 MHz), normalmente linear, em vez das sondas curvilíneas de baixa frequência (2–5 MHz) normalmente utilizadas em trabalhos torácicos. Características distintivas, incluindo o tamanho, a forma, a margem, a ecogenicidade e a vascularização, ajudam a distinguir os gânglios linfáticos benignos dos patológicos (figura 4). Os primeiros aparecem normalmente como estruturas ovais ou triangulares com córtex hipoeoico e medula hiperecoica, correspondente ao hilo adiposo central. Durante uma resposta inflamatória aguda, o gânglio pode ficar dilatado, embora raramente com mais de 2 cm de diâmetro, e desenvolver um grande hilo ecogénico secundário ao processo de cicatrização em curso. Um grande alargamento, o arredondamento da forma com perda do hilo, o espessamento cortical assimétrico ou nodular, alterações necróticas, irregularidades capsulares ou disrupção e hipervascularização devem ser consideradas características que sugerem a possibilidade de envolvimento maligno e que exigem colheita de amostras, quer por aspiração com agulha fina, quer por uma biópsia de agulha de corte.

Embora a avaliação ecográfica e a colheita de amostras de linfadenopatia cervical e supraclavicular sejam amplamente reconhecidas e utilizadas,⁵⁶ vale a pena referir que uma série de estações mediastínicas também podem ser avaliadas e acedidas de forma transcutânea sob orientação fluoroscópica direta.^{57–58} No entanto, com o aumento da disponibilidade das ecografias endobrônquica e endoscópica como alternativas à mediastinoscopia cirúrgica, estas técnicas mais recentes tor-

naram-se nos exames complementares de diagnóstico padrão para determinar o estágio do cancro do pulmão⁵⁹, o que torna a ET redundante neste cenário. No entanto, um estudo prospectivo⁶⁰ indicou que a percentagem de diagnósticos bem-sucedidos era de 93,3% em procedimentos de biópsia agulha de aspiração fina e de agulha de corte assistidos por ecografia, em exames de doentes (n=45) com massas mediastinais ântero-superiores. Este estudo conduzido pelo médico não apresentou complicações graves após a intervenção e excluiu a necessidade de um procedimento cirúrgico na maioria dos casos; estes resultados promissores merecem uma consideração e avaliação mais aprofundadas da técnica numa população de doentes selecionados adequadamente.

Toracoscopia médica

A toracoscopia médica (também denominada toracoscopia com anestesia local ou pleuroscopia) tornou-se no principal exame para os doentes com suspeita de malignidade pleural e/ou derrame unilateral de etiologia desconhecida.⁶¹ Podendo ser utilizada tanto para diagnóstico como para tratamento, é amplamente reconhecida como um procedimento geralmente seguro e bem tolerado.⁶² A maioria dos toracoscópios médicos será realizada em doentes com derrames moderados a intensos, facilitando assim o acesso ao espaço pleural, uma vez que o pulmão subjacente está colapsado e é mantido afastado da parede torácica. No entanto, para médicos com conhecimento mais avançado, a utilização da ET como complemento do procedimento pode ajudar a tornar a intervenção mais segura e em intervenções mais complexas em doentes com doença

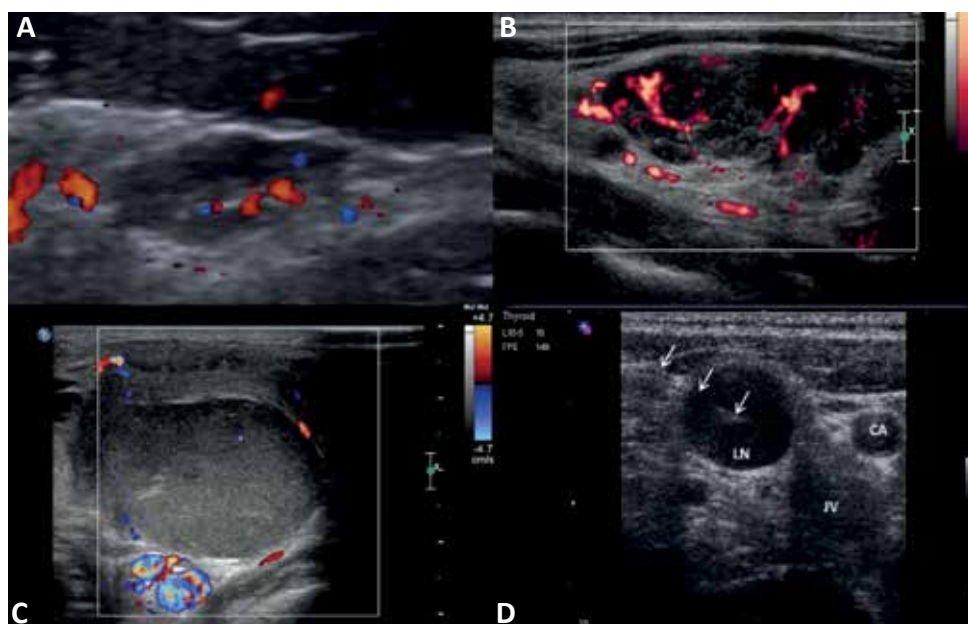
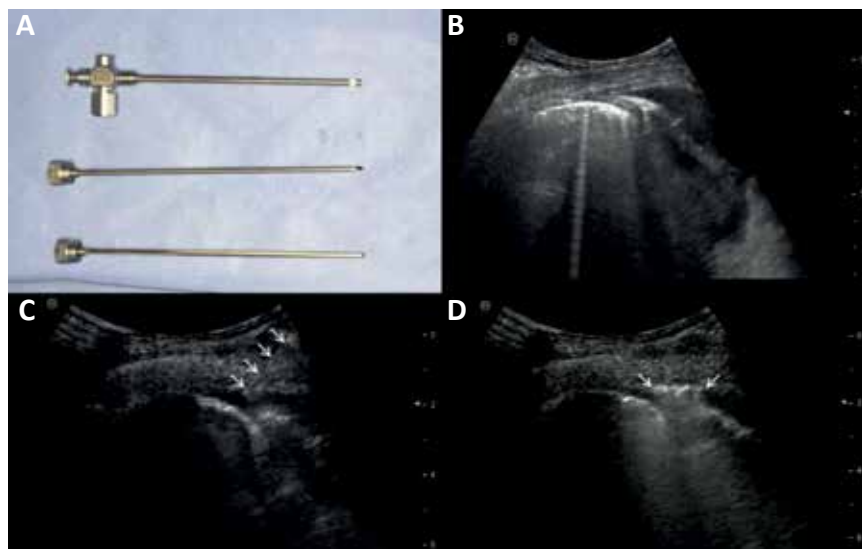


Figura 4 Gânglios linfáticos: (A) gânglio linfático reativo com hilo adiposo ecogénico e fluxo sanguíneo com padrão hilar; (B) gânglio linfático maligno com perda de arquitetura hilar e hipervascularidade com vários vasos tributários; (C) gânglio linfático necrótico, com aspeto arredondado, hipoeoico difuso e um padrão vascular sobretudo periférico; (D) aspiração por agulha fina guiada por ecografia (setas brancas sólidas) de gânglios linfáticos (GL) cervical dilatados, com artéria carótida (AC) adjacente e veia jugular (VJ).

Figura 5 Indução de pneumotórax guiada por ecografia torácica para toracoscopia: (A) agulha de Boutin com trocartes afiados e rombos; (B) ecografia pré-intervenção que apresenta um pequeno derrame e o pulmão adjacente na maioria do campo de visão; (C) agulha de Boutin (setas brancas sólidas) a passar a pleura parietal e a ser introduzida no derrame; (D) indução de pneumotórax com ar introduzido através da agulha de Boutin aberta, provocando pontos pulmonares bilaterais (setas brancas sólidas) em redor da ponta da agulha.



pleural, mas pouco ou nenhum líquido associado, que possam anteriormente ter necessitado de um procedimento cirúrgico sob anestesia geral.

O acesso ao espaço pleural na ausência de qualquer líquido geralmente exige a indução de um pneumotórax artificial para criar uma área de trabalho para o toracoscópio. Isto por sua vez, exige que não existam aderências entre as superfícies pleurais viscerais e parietais que possam impedir o colapso o pulmão subjacente. Uma série de estudos⁶³⁻⁶⁶ estabeleceu uma correlação entre a redução ou ausência de um deslizamento pulmonar normal com a presença de aderências pleurais significativas que podem impedir ou complicar um procedimento toracoscópico, indicando que a técnica tem uma sensibilidade e uma especificidade de >80%. Desta forma os doentes podem ser aconselhados de antemão sobre a necessidade de uma intervenção cirúrgica mais complexa que permita a dissecação das superfícies pleurais ou a conversão para uma abordagem de diagnóstico alternativa, como biópsia guiada por imagem.³⁶

Partindo do princípio de que as aderências pleurais podem ser removidas com sucesso, será possível então utilizar-se a ET com tempo real durante o procedimento para facilitar a indução segura de um pneumotórax artificial por meio de uma dissecação romba⁶⁷ ou pela introdução de uma agulha de Boutin⁶⁸ antes da colocação de trocar com porta (figura 5). Isto permite ao operador visualizar diretamente a informação sobre a passagem de instrumentos através da parede torácica na ET, limitar o risco de lesões no pulmão subjacente e, também, observar o desenvolvimento de um pneumotórax bem-sucedido através da perda de deslizamento pulmonar e das linhas B, juntamente com a identificação das características ecográficas cardinais (por exemplo, proporção de ar/fluido no hidropneumotórax, sinal estratosférico na avaliação em modo M para pneumotórax completos).

PREVISÃO DOS RESULTADOS

A capacidade de prever o provável sucesso de qualquer intervenção médica no início do tratamento é crucial para os médicos, uma vez que permite aconselhar adequadamente os doentes e, se necessário, considerar planos de contingência em caso de uma potencial falha. Existem evidências substanciais que sugerem que os achados em ET sobre diferentes condições pleurais podem dar aos médicos uma ideia da provável resposta do doente ao tratamento.

Existe uma variação considerável nos benefícios sintomáticos da drenagem em doentes com derrames pleurais por todas as causas, especialmente em casos com comorbidades

cardíacas e respiratórias. Muitas vezes, os médicos não têm outra opção se não realizar uma toracocentese de grande volume para avaliar a resposta, antes de planejar o tratamento definitivo em caso de recidiva futura. Embora dados mais antigos sugiram que a toracocentese tem pouco impacto nos volumes pulmonares ou na troca gasosa,^{69 70} sabemos agora que os doentes nos quais o derrame está associado a um movimento reduzido, de inversão ou paradoxal do hemidiafragma ipsilateral na ET irão quase sempre beneficiar substancialmente ao nível dos sintomas da drenagem do fluido, devido ao melhoramento mecânico da respiração.^{71 72} Para isso nem sempre é necessário proceder a uma drenagem completa do derrame, bastando a remoção de líquido suficiente para reduzir a pressão interpleural e restabelecer a configuração anatómica normal e a função do hemidiafragma. Por conseguinte, a identificação de inversão ou de movimento paradoxal do diafragma em associação a um derrame na ET deve levar o médico responsável a considerar uma ação rápida ao saber que a drenagem muito provavelmente irá mitigar a dispnéia do doente, mesmo que o volume de líquido presente não pareça ser particularmente substancial.

A identificação ecográfica de septações dentro de um derrame pleural também tem o potencial de prever o resultado do tratamento clínico subsequente. A infeção pleural é cada vez mais comum em populações adultas e pediátricas e continua a estar associada a morbilidade e mortalidade significativas, apesar dos aparentes avanços no diagnóstico e na terapêutica.⁷³ O tratamento inicial padrão é constituído por antibióticos de largo espectro e drenagem percutânea através de toracostomia com tubo.⁷⁴ Presentemente, não existe um meio fiável de prever na apresentação inicial que doentes poderão ter uma evolução clínica mais negativa, beneficiando, por conseguinte, do escalamento do tratamento inicial, como, por exemplo, a utilização precoce de estratégias mais agressivas como, por exemplo, a eliminação cirúrgica ou a utilização de agentes fibrinolíticos pleurais. Intuitivamente, pode-se deduzir que a identificação na ET de loculação (várias bolsas de líquido não comunicantes no interior do hemitórax) ou septação (a formação de faixas fibrinosas internas dentro de uma acumulação de líquido) numa infeção pleural ativa pode resultar num curso de tratamento mais complicado. Vários estudos retrospectivos tanto em adultos^{75 76} como em crianças⁷⁷ indicaram uma associação entre os derrames mais complexos e piores evoluções clínicas, incluindo a falha do tratamento médico inicial e da drenagem percutânea, um aumento da necessidade de intervenção cirúrgica torácica e de mortalidade por infeção pleural. Estes dados devem ser interpretados com precaução, tendo em

conta a sua natureza retrospectiva. Quaisquer estudos prospectivos futuros deverão examinar a questão se os achados das ET sobre o líquido pleural acumulado infetado são um verdadeiro preditor de evoluções clínicas significativas.

O estudo recentemente relatado TIME3⁷⁸ examinou a questão de derrames pleurais malignos septados e se a utilização de uroquinase intrapleural tinham influência sobre o alívio da dispneia e no sucesso da pleurodese. Este ensaio controlado aleatorizado demonstrou que a utilização de agentes fibrinolíticos intrapleurais não teve impacto significativo sobre as duas medidas primárias de evolução clínica e que estes doentes (n=71) apresentaram uma taxa de mortalidade substancial de 50% no espaço de 60 dias após a inscrição. Os autores do estudo concluíram que os doentes com derrames malignos septados em que não se obtém drenagem após toracostomia com tubos não devem ser sujeitos a terapêutica fibrinolítica intrapleural subsequente, devendo-se iniciar medidas paliativas alternativas para proporcionar um alívio sintomático.⁷⁸

A utilização bem-sucedida da ET para identificar a presença de aderências pleurais antes da intervenção toracoscópica⁶³⁻⁶⁶ foi discutida anteriormente neste artigo. No entanto, a mesma técnica também foi utilizada em estudos de pequenos animais⁷⁹ e humanos⁸⁰⁻⁸¹ para prever as evoluções clínicas em casos de pleurodese química, o que implica que a utilização de ET para confirmar a presença continuada ou ausência de deslizamento pulmonar pode indicar o sucesso ou a falha do tratamento a longo prazo. A maioria dos doentes com derrame pleural maligno continua a ser controlada com drenagem torácica intercostal com tubos e subsequente pleurodese com suspensão de pó de talco, um processo que requer um internamento de 1 semana no hospital, em média, e está associado a uma taxa de falha de aproximadamente 20–30%.⁸²

A identificação precoce dos doentes nos quais a pleurodese irá ou poderá falhar permitiria aos médicos agilizar a discussão e o planeamento de estratégias de gestão alternativas, tais como a inserção do cateter pleural tunelizado, ao passo que a confirmação por ecografia da formação de aderências poderá facilitar e acelerar a alta hospitalar de doentes em que o tratamento é bem-sucedido. Esperamos que um ensaio controlado aleatorizado aberto recentemente (ISRCTN 16441661) sobre o papel da ET na previsão do sucesso da pleurodese na gestão de derrame pleural maligno responda a estas questões num futuro próximo.

RUMOS PARA O FUTURO

A velocidade de alteração na utilização intervencional da ET que foi observada nos últimos anos significa que as normas de formação se tornaram obsoletas em certas áreas e não refletem necessariamente a prática atual num nível básico ou mais avançado. É provável que a inclusão nos programas de licenciatura de medicina de formação em ecografia básica se torne comum o que irá aumentar ainda mais a adesão e a utilização de ET por um grande número de médicos.⁸³ Portanto, existe uma necessidade cada vez maior de um painel de especialistas internacional que elabore recomendações para a padronização tanto dos requisitos de formação como da nomenclatura. É provável que os currículos que se focam nas necessidades específicas de uma subespecialidade de um grupo de médicos⁸⁴ e utilizem formação com simulações em alta fidelidade de intervenções⁸⁵ se tornem mais comuns, assim como a integração de ferramentas de avaliação em programas de formação que promovam a competência na avaliação por ET⁸⁶⁻⁸⁷ e nos procedimentos associados.⁸⁸⁻⁸⁹

Existem várias questões clínicas relacionadas com a ET que já são objeto de estudos clínicos específicos ou podem ser

esclarecidas por outras vias nos próximos anos. A utilização das ET para prever as evoluções clínicas significativas de inúmeras patologias e intervenções terapêuticas é promissora—em particular, se a presença de septações basais ou o seu subsequente desenvolvimento ou resolução, no caso de uma colheita pleural infetada ou maligna, pode prever a morbidade ou a mortalidade; e se as alterações precoces no deslizamento pulmonar são um marcador prospectivo do sucesso da pleurodese a longo prazo. As formas de medir a evolução clínica relatada pelo doente são de crescente interesse e importância, particularmente em doentes com doença pleural maligna, em que a maioria das intervenções é realizada com o objetivo de alcançar um controlo dos sintomas. Têm sido propostas características específicas sobre a ET, nomeadamente a função do diafragma, para prever a probabilidade de benefícios sintomáticos de uma intervenção subsequente—estes merecem uma avaliação mais profunda num estudo prospectivo.⁹⁰ Ainda não foi realizado um estudo prospectivo robusto sobre se a biopsia guiada por ET ou TC é melhor para o diagnóstico de doença pleural ou do parênquima pulmonar periférico. A aspiração por agulha fina guiada por ET pode também ter valor para o diagnóstico da infeção pulmonar do parênquima e parece ser segura e bem tolerada em pequenos estudos-piloto; uma vez mais, é necessário um grande ensaio multicêntrico de grande dimensão para determinar se esta pode alterar as evoluções clínicas relevantes, como o internamento hospitalar, a taxa de rentabilidade microbiológica positiva, a seleção e o tempo de utilização de antibióticos.

Continua-se a investigar formas de superar as limitações naturais da ET na avaliação da patologia pulmonar; em particular, a identificação e colheita de amostras de lesões periféricas de tecido mole. Os estudos de viabilidade de pequena dimensão que utilizam ecografias realçadas por contraste⁹¹⁻⁹³ e elastografia dos tecidos⁹⁴⁻⁹⁵ para caracterizar os nódulos e as massas subpleurais e, quando adequado, recolher amostras para fins de diagnóstico, mostraram resultados preliminares promissores na melhoria da precisão de diagnóstico, distinguindo a tecido viável de tecido necrótico. No entanto, na ausência de dados comparativos, a forma como estas técnicas acrescentam valor não é clara. O trabalho anterior neste campo analisou o tempo, o padrão e a extensão do realce com contraste que permitisse à ET separar diferentes processos benignos e malignos, predominantemente, no parênquima pulmonar.⁹⁶ Pouca ou nenhuma atenção se tem dado ao impacto da ecografia realçada por contraste no diagnóstico e na avaliação da doença pleural; em particular, o problema reconhecido de doentes que recebem um diagnóstico falso-negativo de pleurite não específica após uma toracoscopia ou biopsia percutânea.⁹⁷ Este problema já está a ser abordado por um estudo aleatorizado em que se utilizar uma TC PET para guiar biopsias pleurais adicionais em doentes com uma primeira amostra negativa (ISRCTN 14024829); contudo, seria importante determinar se a ET realçada com contraste poderia oferecer uma alternativa ao identificar o tecido ativo vascular ou metabolicamente ativo semelhante e ao permitir uma intervenção localizada imediata.

A utilização de uma análise de segunda ordem de imagiologia por ecografia, para características como a textura em escala de cinzentos, é cada vez mais usada noutros campos de subespecialização, mas até ao momento tem uma utilização limitada ao nível do tórax⁹⁸ Encontrar uma forma de aplicar esta técnica em tempo real durante um procedimento será provavelmente fundamental para o seu sucesso e necessitará de um algoritmo informático que permita ao equipamento de

ecografia avaliar uma região de interesse e alertar operador imediatamente, antes da intervenção de diagnóstico ou terapêutica. A análise com uma escala de cinzentos detalhada tem potencial para aplicações em todo o tórax; os técnicos de ET já estão familiarizados com, por exemplo, a utilização básica da ecogenicidade e de heterogeneidade em comparação homogênea para diferenciar líquido pleural exsudativo de transudativo. A obtenção de uma análise mais detalhada em padrões de escala de cinzentos dos diferentes tipos de líquido pleural, lesões pulmonares e/ou pleurais pode, eventualmente, ajudar a um diagnóstico mais rápido e possibilitar intervenções direcionadas com a ET. Ao nível pré-clínico, existe interesse em saber se é possível utilizar a ecografia focada de alta intensidade, de forma eficaz, nos pulmões, como forma de selecionar tumores como alvo em segurança, limitando-se os danos aos tecidos circundantes⁹⁹. São necessários mais estudos para estabelecer a segurança e a eficácia da técnica antes de ser poder considerar a realização de estudos piloto.

CONCLUSÃO

A ET é utilizada diariamente como parte da prática de rotina por um número cada vez maior de médicos. Isto é particularmente visível no campo da pneumologia de intervenção, na qual o acesso a equipamentos de ecografia portáteis altamente especializados tem encorajado os médicos a melhorar as técnicas antigas e a desenvolver novas formas de trabalho. À medida que uma nova geração de médicos familiarizada com ecografia emerge, a ideia de que esta é pouco mais do que uma ferramenta para confirmar a presença de líquido pleural antes de uma intervenção irá desaparecer. Compreender a forma como a ecografia pode melhorar e informar a prática clínica e os cuidados aos doentes será fundamental ao longo dos próximos anos e é provável que a pesquisa, a formação e as normas de avaliação em termos de ET e de como esta deve ser usada em cenários de intervenção tenham de evoluir rapidamente para refletir esta alteração em todo o mundo.

Contribuições O artigo foi concebido por JPC, RT-M, VSN e RMN. JPC foi responsável pelo rascunho inicial e pela revisão. Todos os autores foram envolvidos na revisão de cada rascunho e aprovação do manuscrito final. JPC e NMR são responsáveis pelo conteúdo geral como garantes.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

REFERÊNCIAS

- Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, *et al.* Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004;100:9–15.
- Inglis AJ, Nalos M, Sue KH, *et al.* Bedside lung ultrasound, mobile radiography and physical examination: a comparative analysis of diagnostic tools in the critically ill. *Crit Care Resusc* 2016;18:124.
- Board of the Faculty of Clinical Radiology. Ultrasound training recommendations for Medical and Surgical Specialties. 2012. [http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR\(12\)17_ultrasound_training.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR(12)17_ultrasound_training.pdf)
- Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, *et al.* American College of Chest Physicians/La Societe de Reanimation de Langue Francaise statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009;135:1050–60.
- European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound 2007 [10 February 2012]. <http://www.efsum.org/uploads/minitraining-Feb2006.pdf>
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, *et al.* International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012;38:577–91.
- Senneff MG, Corwin RW, Gold LH, *et al.* Complications associated with thoracentesis. *Chest* 1986;90:97–100.
- Rapid response report: risks of chest drain insertion. National Patient Safety Agency, 2008, NPSA/2008/RRR003. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59887>
- Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest* 2003;123:436–41.
- 10 Duncan DR, Morgenthaler TI, Ryu JH, *et al.* Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in a zero-risk environment. *Chest* 2009;135:1315–20.
- Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest* 2013;143:532–8.
- Gordon CE, Feller-Kopman D, Balk EM, *et al.* Pneumothorax following thoracentesis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:332–9.
- Helm EJ, Rahman NM, Talakoub O, *et al.* Course and variation of the intercostal artery by CT scan. *Chest* 2013;143:634–9.

- 14 Dewhurst C, O'Neill S, O'Regan K, *et al.* Demonstration of the course of the posterior intercostal artery on CT angiography: relevance to interventional radiology procedures in the chest. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:221–4. doi:10.4261/1305-3825.DIR.4366-11.1
- 15 Psallidas I, Helm EJ, Maskell NA, *et al.* Iatrogenic injury to the intercostal artery: aetiology, diagnosis and therapeutic intervention. *Thorax* 2015;70:802–4.
- 16 Kanai M, Sekiguchi H. Avoiding vessel laceration in thoracentesis: a role of vascular ultrasound with color Doppler. *Chest* 2015;147:e5–7.
- 17 Koyanagi T, Kawahara N, Kurimoto Y, *et al.* Examination of intercostal arteries with transthoracic Doppler sonography. *Echocardiography* 2010;27:17–20.
- 18 Salamonsen M, Ellis S, Paul E, *et al.* Thoracic ultrasound demonstrates variable location of the intercostal artery. *Respiration* 2012;83:323–9.
- 19 Salamonsen M, Dobeli K, McGrath D, *et al.* Physician-performed ultrasound can accurately screen for a vulnerable intercostal artery prior to chest drainage procedures. *Respirology* 2013;18:942–7.
- 20 Corcoran JP, Psallidas I, Ross CL, *et al.* Always worth another look? Thoracic ultrasonography before, during, and after pleural intervention. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:118–21. doi:10.1513/AnnalsATS.201508.559CC
- 21 Wiesen J, Raman D, Adams J, *et al.* A patient with lung cancer presenting with respiratory failure and shock. *Chest* 2013;144:e1–4.
- 22 Reissig A, Kroegel C. Accuracy of transthoracic sonography in excluding post-interventional pneumothorax and hydropneumothorax. Comparison to chest radiography. *Eur J Radiol* 2005;53:463–70.
- 23 Sartori S, Tombesi P, Trevisani L, *et al.* Accuracy of transthoracic sonography in detection of pneumothorax after sonographically guided lung biopsy: prospective comparison with chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:37–41.
- 24 Shostak E, Brylla D, Krepp J, *et al.* Bedside sonography for detection of postprocedural pneumothorax. *J Ultrasound Med* 2013;32:1003–9. doi:10.7863/ultra.32.6.1003
- 25 Slater A, Goodwin M, Anderson KE, *et al.* COPD can mimic the appearance of pneumothorax on thoracic ultrasound. *Chest* 2006;129:545–50.
- 26 Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL, *et al.* Pleural ultrasound compared with chest radiographic detection of pneumothorax resolution after drainage. *Chest* 2010;138:648–55.
- 27 Doelken P. Clinical implications of unexpandable lung due to pleural disease. *Am J Med Sci* 2008;335:21–5.
- 28 Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, *et al.* Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:338–45.
- 29 Huggins JT, Doelken P. Pleural manometry. *Clin Chest Med* 2006;27:229–40.
- 30 Salamonsen MR, Lo AK, Ng AC, *et al.* Novel use of pleural ultrasound can identify malignant entrapped lung prior to effusion drainage. *Chest* 2014;146:1286–93.
- 31 Corcoran JP, Talwar A, Hallifax RJ, *et al.* P2 incorporation of an in-depth thoracic ultrasound assessment into routine pre-procedural evaluation of patients with pleural effusions. *Thorax* 2016;71:A83–4.
- 32 Abrams LD. A pleural-biopsy punch. *Lancet*. 1958;1:30–1.
- 33 Cope C. New pleural biopsy needle; preliminary study. *J Am Med Assoc* 1958;167:1107–8.
- 34 Rahman NM, Gleeson FV. Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:331–6.
- 35 Koegelenberg CF, Bolliger CT, Theron J, *et al.* Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis. *Thorax* 2010;65:857–62.
- 36 Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, *et al.* Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest* 2014;146:1001–6.
- 37 Chang DB, Yang PC, Hung KT, *et al.* Ultrasound-guided pleural biopsy with Tru-Cut needle. *Chest* 1991;100:1328–33.
- 38 Rahman NM, Davies RJ. Relearning an old lesson: stopping trials early. *Thorax* 2010;65:851–3.
- 39 Metintas M, Yildirim H, Kaya T, *et al.* CT scan-guided Abrams' needle pleural biopsy versus ultrasound-assisted cutting needle pleural biopsy for diagnosis in patients with pleural effusion: a randomized, controlled trial. *Respiration* 2016;91:156–63.
- 40 Sconfienza LM, Mauri G, Grossi F, *et al.* Pleural and peripheral lung lesions: comparison of US- and CT-guided biopsy. *Radiology* 2013;266:930–5.
- 41 Koegelenberg CF, Irusen EM, von Groote-Bidlingmaier F, *et al.* The utility of ultrasound-guided thoracentesis and pleural biopsy in undiagnosed pleural exudates. *Thorax* 2015;70:995–7.
- 42 Chandrasekhar AJ, Reynes CJ, Churchill RJ. Ultrasonically guided percutaneous biopsy of peripheral pulmonary masses. *Chest* 1976;70:627–30.
- 43 Jeon KN, Bae K, Park MJ, *et al.* US-guided transthoracic biopsy of peripheral lung lesions: pleural contact length influences diagnostic yield. *Acta Radiol* 2014;55:295–301.
- 44 Pan JF, Yang PC, Chang DB, *et al.* Needle aspiration biopsy of malignant lung masses with necrotic centers. Improved sensitivity with ultrasonic guidance. *Chest* 1993;103:1452–6.
- 45 DiBardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis* 2015;7(Suppl 4):S304–16.
- 46 Targhetta R, Bourgeois JM, Marty-Double C, *et al.* Peripheral pulmonary lesions: ultrasonic features and ultrasonically guided fine needle aspiration biopsy. *J Ultrasound Med* 1993;12:369–74.
- 47 Meena N, Bartter T. Ultrasound-guided percutaneous needle aspiration by pulmonologists: a study of factors with impact on procedural yield and complications. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015;22:204–8.
- 48 Quan TP, Fawcett NJ, Wrightson JM, *et al.* Increasing burden of community-acquired pneumonia leading to hospitalisation, 1998–2014. *Thorax* 2016;71:535–42.
- 49 Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001;32:715–26.
- 50 Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, *et al.* Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. *Clin Infect Dis* 2002;34:583–90.
- 51 Dorca J, Manresa F, Esteban L, *et al.* Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1491–6.
- 52 Ishida T, Hashimoto T, Arita M, *et al.* Efficacy of transthoracic needle aspiration in community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2001;40:873–7.
- 53 Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, *et al.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:714–22.
- 54 Chavez MA, Shams N, Ellington LE, *et al.* Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2014;15:50.
- 55 Wrightson JMC DWM, Rahman NM, Chapman SJ. S42 safety and acceptability of bedside ultrasound-guided transthoracic lung needle aspiration (TLNA) in pneumonia. *Thorax* 2014;69:A24.
- 56 Prosch H, Strasser G, Sonka C, *et al.* Cervical ultrasound (US) and US-guided lymph node biopsy as a routine procedure for staging of lung cancer. *Ultraschall Med* 2007;28:598–603.
- 57 Werneck K, Vassallo P, Pötter R, *et al.* Mediastinal tumors: sensitivity of detection with sonography compared with CT and radiography. *Radiology* 1990;175:137–43.
- 58 Hirche TO, Wagner TO, Dietrich CF. [Mediastinal ultrasound: technique and possible applications]. *Med Klin (Munich)* 2002;97:472–9.
- 59 Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e211S–50S.

- 60 Koegelenberg CF, Diacon AH, Irusen EM, *et al.* The diagnostic yield and safety of ultrasound-assisted transthoracic biopsy of mediastinal masses. *Respiration* 2011;81:134–41.
- 61 Hooper C, Lee YC, Maskell N, Group BTSPG. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii4–17.
- 62 Rahman NM, Ali NJ, Brown G, *et al.* Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii54–60. doi:10.1136/thx.2010.137018
- 63 Sasaki M, Kawabe M, Hirai S, *et al.* Preoperative detection of pleural adhesions by chest ultrasonography. *Ann Thorac Surg* 2005;80:439–42.
- 64 Wei B, Wang T, Jiang F, *et al.* Use of transthoracic ultrasound to predict pleural adhesions: a prospective blinded study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:101–4.
- 65 Cassanelli N, Caroli G, Dolci G, *et al.* Accuracy of transthoracic ultrasound for the detection of pleural adhesions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:813–18. discussion 8.
- 66 Medford AR, Agrawal S, Bennett JA, *et al.* Thoracic ultrasound prior to medical thoracoscopy improves pleural access and predicts fibrous septation. *Respirology* 2010;15:804–8.
- 67 Marchetti G, Valsecchi A, Indelicati D, *et al.* Ultrasound-guided medical thoracoscopy in the absence of pleural effusion. *Chest* 2015;147:1008–12.
- 68 Corcoran JP, Psallidas I, Hallifax RJ, *et al.* Ultrasound-guided pneumothorax induction prior to local anaesthetic thoracoscopy. *Thorax* 2015;70:906–8.
- 69 Brown NE, Zamel N, Aberman A. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange following thoracocentesis. *Chest* 1978;74:540–2.
- 70 Perpina M, Benlloch E, Marco V, *et al.* Effect of thoracocentesis on pulmonary gas exchange. *Thorax* 1983;38:747–50.
- 71 Wang JS, Tseng CH. Changes in pulmonary mechanics and gas exchange after thoracocentesis on patients with inversion of a hemidiaphragm secondary to large pleural effusion. *Chest* 1995;107:1610–14.
- 72 Wang LM, Cheng JM, Wang JS. Improved lung function after thoracocentesis in patients with paradoxical movement of a hemidiaphragm secondary to a large pleural effusion. *Respirology* 2007;12:719–23.
- 73 Corcoran JP, Wrightson JM, Belcher E, *et al.* Pleural infection: past, present, and future directions. *Lancet Respir Med* 2015;3:563–77.
- 74 Davies HE, Davies RJ, Davies CW, Group BTSPDG. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii41–53.
- 75 Chen KY, Liaw YS, Wang HC, *et al.* Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. *J Ultrasound Med* 2000;19:837–43.
- 76 Chen CH, Chen W, Chen HJ, *et al.* Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1468–74.
- 77 Ramnath RR, Heller RM, Ben-Ami T, *et al.* Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. *Pediatrics* 1998;101(Pt 1):68–71.
- 78 Eleanor KM, Amelia OC, Genevieve W, *et al.* The Third Therapeutic Intervention in Malignant Effusion Trial (TIME3): a randomised controlled trial to assess dyspnea relief and pleurodesis success following intrapleural urokinase in patients with non-draining malignant pleural effusion. D110 UNUSUAL TUMORS OF THE CHEST. American Thoracic Society International Conference Abstracts: American Thoracic Society; 2016. p. A7937-A.
- 79 Zhu Z, Donnelly E, Dikensoy O, *et al.* Efficacy of ultrasound in the diagnosis of pleurodesis in rabbits. *Chest* 2005;128:934–9.
- 80 Leo F, Dellamonica J, Venissac N, *et al.* Can chest ultrasonography assess pleurodesis after VATS for spontaneous pneumothorax? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:47–9.
- 81 Alayouty HD, Hasan TM, Alhadad ZA, *et al.* Mechanical versus chemical pleurodesis for management of primary spontaneous pneumothorax evaluated with thoracic echography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:475–9.
- 82 Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, *et al.* Group BTSPDG. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii32–40.
- 83 Patel SG, Benninger B, Mirjalili SA. Integrating ultrasound into modern medical curricula. *Clin Anat*
- 84 Williamson JP, Twaddell SH, Lee YC, *et al.* Thoracic ultrasound recognition of competence: a position paper of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* 2017;22:405–8.
- 85 McSparron JJ, Michaud GC, Gordan PL, *et al.* Skills-based Working Group of the American Thoracic Society Education Committee. Simulation for skills-based education in pulmonary and critical care medicine. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:579–86.
- 86 Salamonsen M, McGrath D, Steiler G, *et al.* A new instrument to assess physician skill at thoracic ultrasound, including pleural effusion markup. *Chest* 2013;144:930–4.
- 87 Skaarup SH, Laursen CB, Bjerrum AS, *et al.* Objective and structured assessment lung ultrasound competence: a multispecialty Delphi consensus and construct validity study. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14, 555–60.
- 88 Salamonsen MR, Bashirzadeh F, Ritchie AJ, *et al.* A new instrument to assess physician skill at chest tube insertion: the TUBE-ICOMPT. *Thorax* 2015;70: 186–8.
- 89 Shefrin AE, Khazei A, Hung GR, *et al.* The TACTIC: development and validation of the Tool for Assessing Chest Tube Insertion Competency. *CJEM* 2015;17:140–7.
- 90 Thomas R, Azzopardi M, Muruganandan S, *et al.* Protocol of the PLeural Effusion And Symptom Evaluation (PLEASE) study on the pathophysiology of breathlessness in patients with symptomatic pleural effusions. *BMJ Open* 2016;6:e013213. doi:10.1136/bmjopen-2016-013213
- 91 Caremani M, Benci A, Lapini L, *et al.* Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) peripheral lung lesions: a study of 60 cases. *J Ultrasound* 2008;11:89–96.
- 92 Cao BS, Wu JH, Li XL, *et al.* Sonographically guided transthoracic biopsy of peripheral lung and mediastinal lesions: role of contrast-enhanced sonography. *J Ultrasound Med* 2011;30:1479–90.
- 93 Wang J, Zhou D, Xie X, *et al.* Utility of contrast-enhanced ultrasound with SonoV in biopsy of small subpleural nodules. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:15991–8.
- 94 Adamietz BR, Fasching PA, Jud S, *et al.* Ultrasound elastography of pulmonary lesions - a feasibility study. *Ultraschall Med* 2014;35:33–7. doi:10.1055/s-0033-1355893
- 95 Sperandio M, Trovato FM, Dimitri L, *et al.* Lung transthoracic ultrasound elastography imaging and guided biopsies of subpleural cancer: a preliminary report. *Acta Radiologica* 2015;56:798–805.
- 96 Görg C, Bert T, Kring R, *et al.* Transcutaneous contrast enhanced sonography of t chest for evaluation of pleural based pulmonary lesions: experience in 137 patien. *Ultraschall Med* 2006;27:437–44.
- 97 Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, *et al.* Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:472–7.
- 98 Nguyen P, Bashirzadeh F, Hundloe J, *et al.* Optical differentiation between malignant and benign lymphadenopathy by grey scale texture analysis of endobronchial ultrasound convex probe images. *Chest* 2012;141:709–15.
- 99 Wolfram F, Boltze C, Schubert H, *et al.* Effect of lung flooding and high-intensity focused ultrasound on lung tumours: an experimental study in an ex vivo human cancer model and simulated in vivo tumours in pigs. *Eur J Med Res* 2014;19:1 2017;30:452–60.

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:

@QThoraxBMJ /Thorax.BMJ



Learn more today
thorax.bmj.com

A interação entre a broncoconstrição e a tosse na asma

RESUMO

A obstrução variável do fluxo aéreo é uma característica fisiopatológica da asma; no entanto, as interações entre a broncoconstrição aguda e o reflexo de tosse são insuficientemente compreendidas. Realizamos um estudo cruzado, aleatorizado, com ocultação simples e controlado por placebo para investigar a interação entre a broncoconstrição e a tosse na asma. Foi administrada capsaicina para provocar tosse e metacolina para induzir broncoconstrição. Demonstramos que a broncoconstrição aguda aumentava as tosse provocadas por capsaicina, que melhoravam à medida que o calibre das vias aéreas era espontaneamente restabelecido. Contudo, a tosse provocada por capsaicina não teve qualquer impacto na broncoconstrição induzida por metacolina. Este estudo fornece evidências de que a broncoconstrição aumenta a ativação de nervos das vias aéreas sensíveis à capsaicina, mas os mecanismos e mediadores específicos envolvidos requerem uma avaliação mais aprofundada.

Número de registo do ensaio

ISRCTN14900082.

MÉTODOS

Foram recrutados participantes com asma atópica ligeira controlada, mas não selecionados pelos sintomas de tosse. Realizámos um estudo cruzado, aleatorizado, com ocultação simples, controlado por placebo, com oito consultas (consultar a figura suplementar E1 *online*).

Na consulta 1, os participantes foram submetidos ao levantamento dos antecedentes, a exame, espirometria e provocação de tosse com capsaicina; quatro inalações de concentrações duplicadas de capsaicina (0,48–1000 mmol/l, com intervalos de 30 segundos), sendo contadas as tosse nos primeiros 15 segundos após cada inalação.⁴ A provocação era concluída quando o voluntário atingisse a dose final ou a dose máxima tolerada. As tosse máximas provocadas foram identificadas como E_{max} e a dose que provocava metade desta resposta como ED₅₀. Doses ED₅₀ individuais de capsaicina foram então usadas para provocar tosse em consultas subsequentes. Na consulta

2, ≥48 horas depois, os participantes foram submetidos a provocação com metacolina (2 minutos de respiração tidal) para avaliar a PC_{20:5} a concentração precedente era usada para desencadear broncoconstrição em consultas futuras. Os participantes entraram posteriormente num estudo cruzado, aleatorizado, com ocultação simples, de três períodos, com um intervalo entre consultas ≥48 horas. Nas consultas 3 e 4 (período 1), foi avaliado o efeito da broncoconstrição nas respostas de tosse provocadas por capsaicina. Os indivíduos foram aleatorizados para inalar solução salina ou metacolina durante 2 minutos, para obter uma descida na % do FEV₁ de 15%–25% (concentração da consulta 2, concentração duplicada seguinte inalada se necessário), imediatamente seguida de ED₅₀ de capsaicina (quatro inalações, com intervalos de 30 segundos). Nas consultas 5 e 6 (período 2), foi avaliado o efeito da ativação do reflexo de tosse na HRB. Os participantes foram aleatorizados para ED₅₀ de capsaicina ou solução salina, seguida da concentração de metacolina selecionada na consulta 2. Nas consultas 7 e 8 (período 3), avaliamos o efeito da recuperação espontânea da broncoconstrição nas respostas de tosse provocadas. As consultas 7 e 8 foram idênticas às consultas 3 e 4, com a exceção de, após inalação de metacolina ou solução salina, os participantes receberam ED₅₀ de capsaicina imediatamente e novamente passados 30 e 60 minutos. Foi realizada uma espirometria antes e depois de todas as provocações e os participantes receberam alta quando o FEV₁ voltou para um valor ≥90% do valor no início do estudo. Um monitor de tosse (*Vitalograph*, Reino Unido) foi usado ao longo das consultas para documentar o número de tosse provocadas e também a tosse espontânea.

RESULTADOS

Catorze participantes foram inscritos e concluíram os períodos 1 e 2 (idade média (±DP) de 24,2 anos (±3,8), 64% mulheres, índice de massa corporal de 23,5 kg/m² (±3,1), FEV₁ % previsto de 96,4 (±11,1), PC₂₀ de 2,0 mg/ml (±2,3), consultar quadro suplementar E1 *online*). Cinquenta por cento tomavam salbutamol, como previsto, enquanto os restantes também tomavam ICS em dose baixa (150 mg (±64,5) de equivalente

a FP). Dez indivíduos regressaram para concluir o período 3.

A descida média em % no FEV₁ após a metacolina foi de 19,1% (IC de 95%, 17,3% a 21,0%) e após a solução salina foi de 1,3% (IC de 95%, 1,0 a 3,5). A broncoconstrição aumentou as tosse provocadas por capsaicina (média geométrica de 8,4 tosse (IC de 95%, 6,6 a 10,7) vs. 13,9 tosse (IC de 95%, 10,9 a 17,8), aumento de 34,2%, p<0,001) (figura 1A). A resolução espontânea do FEV₁ ao longo de 60 minutos reduziu significativamente as tosse provocadas por capsaicina (p<0,001, figura 1B); cada melhoria de 10% no FEV₁ equivaleu a uma redução de 2,4 tosse. Em comparação com a inalação de solução salina, a tosse provocada por capsaicina não teve qualquer influência na descida média em % no FEV₁ após a inalação de metacolina (média geométrica de 13,7% (IC de 95%, 18,7% a 8,7%) vs. 12,3% (IC de 95%, 15,7% a 8,9%), p=0,49, consultar a figura suplementar E2 *online*). A análise das tosse espontâneas (quando os participantes não inalavam capsaicina) também demonstrou mais tosse durante a broncoconstrição, em comparação com o controlo (p<0,001, figura 2 e consultar a figura suplementar E3 *online*).

DISCUSSÃO

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que investigou a interação entre a broncoconstrição aguda e a tosse de reflexo na asma. A broncoconstrição induzida por metacolina causou um aumento significativo nas respostas de tosse provocadas por capsaicina e na tosse espontânea, que se resolve gradualmente à medida que o calibre das vias aéreas regressa ao estado no início do estudo. Pelo contrário, a tosse provocada por capsaicina não teve qualquer influência na HRB. Portanto, os nossos dados desafiam o conceito de que as respostas de reflexo de tosse e a broncoconstrição são independentes na asma.

Existem várias explicações possíveis para os resultados deste estudo. Em primeiro lugar, o efeito mecânico da broncoconstrição no epitélio, no músculo liso e noutras células estruturais pode resultar na libertação de mediadores capazes de sensibilizar os nervos das vias aéreas, aumentando, assim, as respostas de tosse à capsaicina, por exemplo, o ATP e o TGF-β.⁶⁷

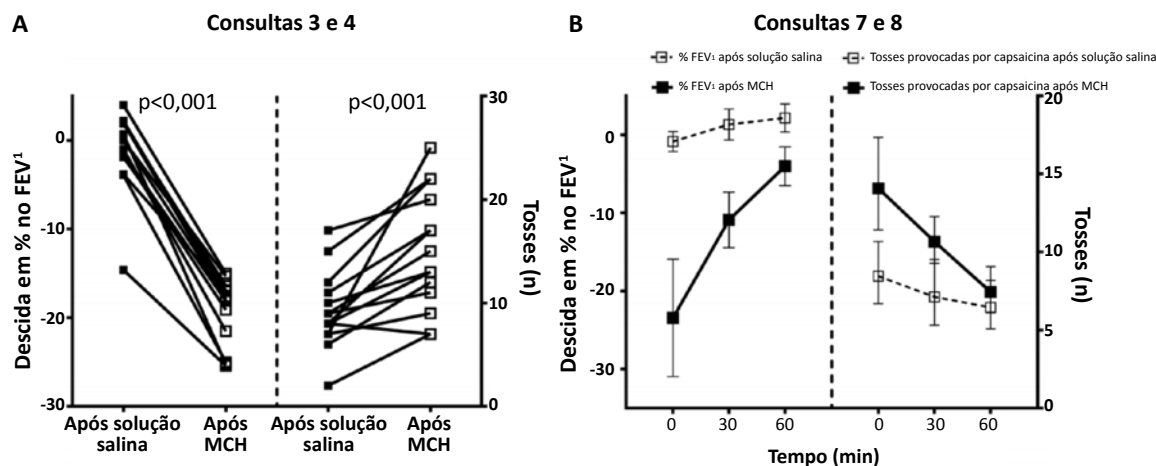
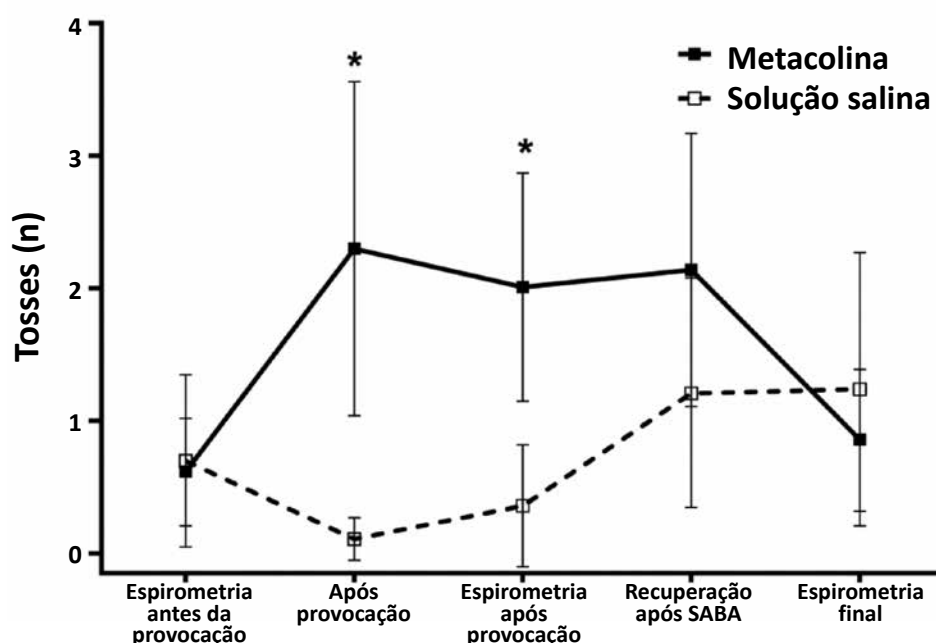


Figura 1 Os efeitos da broncoconstrição nas tosse provocadas por capsaicina. (A) Descida na % do FEV₁ do início do estudo (eixo y esquerdo) após provocação com metacolina e solução salina com respetivas tosse provocadas por capsaicina (eixo y direito). (B) Recuperação espontânea do FEV₁ após inalação de metacolina apresentada como média aritmética e IC de 95% (eixo y esquerdo) com respetiva redução nas tosse provocadas por capsaicina apresentada como média geométrica e IC de 95% (eixo direito). Os dados da tosse foram submetidos a transformação logarítmica para análise, a fim de normalizar a distribuição. Todos os dados foram analisados por modelos de equação de estimação generalizados, ajustados para as tosse ED50 do início do estudo; o sexo, o período e a sequência não tiveram qualquer efeito significativo. MCH, metacolina.

Figura 2 Os efeitos da broncoconstrição nas tosse espontâneas. As consultas foram divididas em cinco períodos de tempo, a fim de comparar diferenças em tosse espontâneas: espirometria antes da provocação, após provocação com metacolina/solução salina, espirometria após provocação, recuperação após salbutamol e após a espirometria final. Em comparação com a inalação de solução salina, foram constatadas diferenças significativas nas tosse espontâneas imediatamente após a inalação de metacolina e após a realização da espirometria subsequentemente (ambos $p=0,001$, marcados com asterisco).

As tosse apresentadas correspondem à média aritmética e IC de 95%. Um modelo de equação de estimação generalizado foi usado para comparar a frequência de tosse entre metacolina e solução salina durante períodos de tempo em que os indivíduos não inalavam capsaicina.



Em segundo lugar, os nervos aferentes mecano-sensíveis nas vias aéreas estão tonicamente ativos durante a respiração tidal e fornecem informação ao sistema nervoso central sobre as alterações nas pressões/nos volumes pulmonares. Estas mesmas fibras são ativadas pela broncoconstrição e convergem com as que provocam a tosse no tronco cerebral, proporcionando a oportunidade de modificar as respostas de tosse.⁸ Por fim, a broncoconstrição altera a deposição das partículas inaladas nas vias aéreas.⁹

Durante a broncoconstrição, é possível que se tenha depositado capsaicina em áreas mais densamente inervadas com fibras de tosse. Tais efeitos poderiam aplicar-se de forma

similar a exposições irritantes reais; no entanto, uma vez que a capsaicina apresenta um efeito de duração muito curta, o aumento na frequência de tosse espontânea durante a broncoconstrição colocaria em causa esta explicação.

Este estudo apresenta uma série de limitações. Em primeiro lugar, demonstramos alterações em tosse provocadas por capsaicina, um agonista específico do TRPV1; outros agentes de provocação de tosse fornecem mais informações quanto às alterações na função neural. Em segundo lugar, recrutamos indivíduos jovens com asma atópica ligeira, não sendo claro se seriam obtidos resultados semelhantes noutros fenótipos e no

caso de doença moderada/grave. Em terceiro lugar, não medimos, deliberadamente, os marcadores de inflamação das vias aéreas na expetoração ou no ar expirado, pois a realização destes testes poderia interferir nas respostas à provocação.

Concluindo, este estudo fornece informações mecanísticas importantes relativamente a como a fisiopatologia das vias aéreas na asma se relaciona com o desenvolvimento de sintomas através de ativação neuronal. Estes dados sugerem que a broncoconstrição aumenta a ativação de nervos das vias aéreas sensíveis à capsaicina, mas os mecanismos e mediadores precisos envolvidos requerem uma avaliação mais aprofundada.

Imran Satia,^{1,2} Huda Badri,¹ Mark Woodhead,^{1,3} Paul M O'Byrne,^{1,4} Stephen J Fowler,¹ Jaclyn A Smith^{1,2}

¹Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, University of Manchester and Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

²University Hospital of South Manchester, Manchester, UK

³Central Manchester NHS Foundation Trust, Manchester, UK

⁴Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Correspondência para Professor Jacky A Smith, Centre for Respiratory and Allergy Research, University of Manchester, University Hospital of South Manchester Level 2, Education and Research Centre, Manchester M23 9LT, UK; jacky.smith@manchester.ac.uk

Twitter Seguir Imran Satia @lung_research

Agradecimentos Os autores agradecem a todos os sujeitos que participaram no estudo, o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR) South Manchester Clinical Research Facility (CRF) e o NIHR / Wellcome Trust Central Manchester CRF

Contribuições IS, HB, MW, PMO, SJF e JAS: conceito e desenho. IS e HB: gestão de dados. IS e JAS: análise estatística e modelagem. Todos os autores reviram o manuscrito e aprovaram o rascunho final.

Financiamento National Institute for Health Research, South Manchester Clinical Research Facility.

Conflitos de interesses JAS é um inventor nomeado para uma patente, de propriedade do University Hospital of South Manchester, descrevendo um método para gerar dados de saída licenciados para a Vitalograph; No entanto, nenhum benefício financeiro foi recebido.

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética North West, Liverpool East Ethics Board (15/NW/0052).

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

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209625>).

Para citar Satia I, Badri H, Woodhead M, *et al*. Thorax 2017;72:1144–1146

Recebido a 24 de outubro de 2017

Revisto a 25 de fevereiro de 2017

Aceite a 5 de fevereiro de 2017

Publicado primeiro *online* a 24 de fevereiro de 2017

Satia I, Badri H, Woodhead M, *et al*.

Thorax 2017;72:1144–1146

REFERÊNCIAS

- 1 Marsden PA, Smith JA, Kelsall AA, *et al*. A comparison of objective and subjective measures of cough in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:903–7.
- 2 Satia I, Tsamandouras N, Holt K, *et al*. Capsaicin-evoked cough responses in asthmatic patients: evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
- 3 Smith CA, Adamson DL, Choudry NB, *et al*. The effect of altering airway tone on the sensitivity of the cough reflex in normal volunteers. *Eur Respir J* 1991;4:1078–9.
- 4 Hilton EC, Baverel PG, Woodcock A, *et al*. Pharmacodynamic modeling of cough responses to capsaicin inhalation calls into question the utility of the C5 end point. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:847–855.e1–5.
- 5 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.
- 6 Weigand LA, Ford AP, Undem BJ. A role for ATP in bronchoconstriction-induced activation of guinea pig vagal intrapulmonary C-fibres. *J Physiol* 2012;590:4109–20.
- 7 Oenema TA, Mensink G, Smedinga L, *et al*. Cross-talk between transforming growth factor- β 1 and muscarinic M2 receptors augments airway smooth muscle proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:18–27.
- 8 Mazzone SB, Mori N, Canning BJ. Synergistic interactions between airway afferent nerve subtypes regulating the cough reflex in guinea-pigs. *J Physiol* 2005;569(Pt 2):559–73.
- 9 Usmani OS, Biddiscombe ME, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1497–504.

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 um FEV₁ previsível normal <70% (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** **Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg):** - **Adultos e adolescentes ≥ 12 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. Necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser tomado um agonista beta, de curta duração, por inalação, para o alívio imediato. Deve considerar-se uma dose inicial de 92/22 mcg para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Revinty Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças <12 anos** A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg):** **Adultos ≥ 18 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica:** Não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais:** **Idosos (> 65 anos)** e **Compromisso renal:** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático:** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 mcg. **Modo de administração:** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** **Deterioração da doença** - Não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo. Os doentes não devem interromper a terapêutica na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Revinty Ellipta. **Broncospasmo paradoxal** Pode ocorrer com um aumento imediato na pieira após a administração. Deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Revinty Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico. **Doentes com compromisso hepático:** Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 mcg. **Efeitos sistémicos dos corticosteroides** Podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas 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, disfonía. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes** - Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, dor, dorsalgia, fraturas, espasmos musculares. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequentes** - Pirexia. **TITULAR DA AIM:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** outubro 2016. **APRESENTAÇÃO:** Revinty Ellipta 92 mcg+22 mcg, 30 doses; **Regime de comparticipação:** Escalão B. **Medicamento Sujeito a Receita Médica.** Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso, contactar a Secção de Assuntos Médicos de BIAL - Portela & Cª, 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 & Cª S.A. - À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S.Mamede do Coronado. • NIPC 500 220 913. DIDSAM161108

ANÚNCIO GIBITER - MENARINI