

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

NOME DO MEDICAMENTO 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 broncodilatação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. *Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado* Não é necessário ajustar a posologia. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. *População pediátrica* Não existe 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 Algués

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Thorax
Journal of the British Thoracic Society
Impact Factor: 8.272
Editors-in-Chief
N Hart (UK)
G Jenkins (UK)
AR Smyth (UK)
Deputy Editors
N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)
Associate Editors
D Baldwin (UK) J-L Pepin (France)
R Chambers (UK) M Polkey (UK)
T Coleman (UK) J Quint (UK)
GJ Criner (USA) N Rahman (UK)
J Davies (UK) K Robinson (USA)
A Floto (UK) S Shaheen (UK)
M Griffiths (UK) R Stevens (USA)
L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf
N Hopkinson (UK) (The Netherlands)
S Janes (UK) C Wainwright
B Kampman (UK) (Australia)
T Wilkinson (UK) B Mohlele (USA)
P Wolters (USA) P O'Byrne (Canada)
Statistical Editors
A Douiri (UK)
C Flach (UK)
C Jackson (UK)
S Stanojevic (USA)
R Szczesniak (USA)
B Wagner (USA)
Y Wang (UK)
Journal Club Editor
J Quint (UK)
President, British Thoracic Society
Professor E Chilvers
Editorial Office
Thorax, BMA House, Tavistock Square,
London WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6373
E: thorax@bmj.com
Twitter: @ThoraxBMJ
ISSN: 0040-6376 (print)
ISSN: 1468-3296 (online)
Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax. Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics. Thorax is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the Journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the British Thoracic Society or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2017 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431. POSTMASTER: send address changes to Thorax, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Índice Volume 1 Número 5

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

setembro / outubro 2017

Edição Portuguesa N.º 5 setembro / outubro 2017 - Volume 1

197 Editorial

199 Editorial

199 «Senhor doutor, fico de rastros depois de uma má noite de sono»: poderá o sono ser a chave para melhorar a atividade física em pessoas com DPOC?

202 Doença pulmonar obstrutiva crónica

202 Análise de medidas actográficas noturnas do sono em doentes com DPOC e sua relação com a atividade física diurna

210 Artigo original

210 Emergências respiratórias no serviço de urgência pediátrica que exigem técnicas de gestão avançadas

213 Efeito da aspergilose broncopulmonar alérgica no FEV₁ em crianças e adolescentes com fibrose quística: uma análise do Registo Europeu de Fibrose Quística

218 Cancro do pulmão

218 Estratificação do risco com base no histórico de rastreios: estudo NELSON sobre rastreio de cancro do pulmão

223 Doença pulmonar orfã

223 Validação de um instrumento de avaliação da qualidade de vida para a discinesia ciliar primária (QOL-PCD)

230 Tuberculose

230 TB em profissionais de saúde do Reino Unido: uma análise de coorte em 2009-2013

236 Arquimedes

236 Eficácia da melatonina no tratamento de problemas do sono em crianças com incapacidade intelectual



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



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



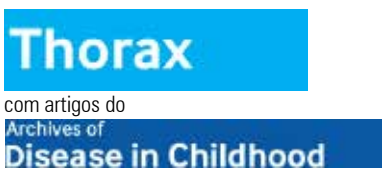
This journal is a member of and subscribes to the principles of the Committee on Publication Ethics



Member since 2008



When you have finished with this please recycle it



Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:

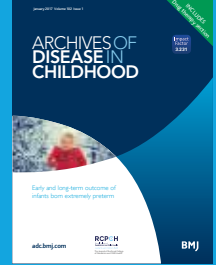


Rua Bernardo Costa nº127, 1º Esquerdo
2775-809 Carcavelos
Contacto: 938311875
E-mail: geral@medjournal.pt
www.medjournal.pt
NIF: 510 542 719

General Manager
António Gonçalves

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

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



Editor in Chief
Martin Ward Platt
Deputy Editors
Patrick Cartledge (Commissioning)
Imti Choonara (Drug Therapy)
Ben Stenson (Fetal & Neonatal)
Ian Wacogne (Education & Practice)
Editorial Office
Archives of Disease in Childhood
BMJ Publishing Group Ltd
BMA House
Tavistock Square
London WC1H 9JR, UK
T: +44 (0)20 7383 6909
F: +44 (0)20 7383 6668
E: info.adc@bmj.com
Twitter: @ADC_BMJ
Production Editor
Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com
ISSN: 0003-9888 (print)
ISSN: 1468-2044 (online)
Impact factor: 3.265
Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health
Disclaimer: ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd (a wholly owned subsidiary of the British Medical Association) and the Royal College of Paediatrics and Child Health. The owners grant editorial freedom to the Editor of ADC. ADC follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics. ADC is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the Royal College of Paediatrics and Child Health or the BMA unless otherwise specified or determined by law. Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of ADC or any information in it whether based on contract, tort, or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on.

Copyright © 2017 BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health.
All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise without prior permission. ADC is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited, Bengaluru & Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper from sustainable forests. ADC (ISSN No: 0003-9888) is published monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431 and additional mailing offices. POSTMASTER: send address changes to Archives of Disease in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Comissão Científica
Cristina Bárbara
Elisa Pedro
José Alves
Rui Costa
Teresa Bandeira
Venceslau Hespanhol

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução
Tradução de inglês para português,


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

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

Periodicidade: 6 números anuais

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

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic
Society

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

Impact Factor: 8.272

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

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

J Quint (UK)

Contact Details

Editorial Office

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

British Thoracic Society

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

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions

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

Display Advertising Sales

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

Online Sales Advertising

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)
T: +1 732 490 5530
E: jloughran@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 2017

Print
£752; US\$1832; €1268

Online

Site licences are priced on
FTE basis and allow access
by the whole institution.
Details available online at
<http://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 2017

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

Online only

£173; US\$338; €234
ISSN 0040-6376 (print)
ISSN 1468-3296 (online)

Editorial

Asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) são doenças respiratórias crónicas não transmissíveis, ocorrendo com uma frequência significativa em Portugal. A dificuldade de uma clara identificação e distinção destas patologias pode dever-se à semelhança dos seus sintomas; no entanto, as causas, a evolução, as comorbilidades associadas, a idade em que estas patologias mais frequentemente se manifestam e o tratamento específico de cada uma delas são marcas que geralmente possibilitam a sua distinção.

Mas, por vezes, também podem coexistir, numa entidade denominada sobreposição asma / DPOC (**ACO**, de *Asthma-COPD Overlap*), que até pode resultar num pior prognóstico. E sobre esta problemática está actualmente a ser efectuada uma profunda reflexão nacional que permitirá muito em breve a divulgação de um amplo consenso, que aqui queremos referir e felicitar pelas sinergias alcançadas.

A asma é uma doença geralmente reversível, o que se consegue através do tratamento adequado; o seu diagnóstico sucede na maioria dos casos da infância ao adulto jovem, podendo ser diagnosticada em idades mais avançadas, sendo então por vezes erradamente classificada como DPOC. Mas é verdade que os asmáticos fumam tão frequentemente quanto a população em geral o que pode ter consequências na evolução clínica e funcional.

A DPOC atinge geralmente indivíduos acima dos 40 anos e manifesta-se por uma obstrução crónica e permanente, irreversível, do fluxo aéreo, estando altamente associada a hábitos tabágicos. A medicação administrada em pacientes diagnosticados com DPOC poderá diminuir o impacto dos sintomas e retardar a progressão da doença. Mas para que a medicação administrada seja eficaz, e se melhore o prognóstico, é essencial que o paciente deixe qualquer hábito associado ao tabaco e atente à exposição passiva ao fumo e a ambientes com má qualidade do ar.

Asma e DPOC são patologias obstrutivas crónicas que apresentam resposta positiva, total ou apenas parcial à medicação, com necessidades de abordagem diferentes, mas que podem coexistir... Importa então diagnosticar correctamente e abordar especificamente os diferentes fenótipos destas entidades tão comuns na prática clínica de todos nós.

Finalmente, não queremos deixar de salientar que neste número navega-se por vários aspectos particulares que estão associados à gestão clínica das doenças respiratórias em vários grupos etários, indo do sono à actividade física, da avaliação funcional às emergências respiratórias, dos rastreios e registos à validação de questionários em doenças raras, sem esquecer os riscos relacionados com a exposição dos profissionais de saúde a agentes infecciosos.

Desejamos boas leituras que permitam reflexão e estimulem a procura.

Mário Morais de Almeida

Interim Editor in Chief
Martin Ward Platt

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

Statistical Editor
Tim Cole

**Social Media and
Archimedes Editor**
Bob Phillips

Global Health Editor
Nick Brown

Images Editor
Mark Tighe

Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

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

**Guidelines for Authors and
Reviewers**

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

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

International Advisory Board

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

Statistical Advisors

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

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President,
Science & Research

RCPCH

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

The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne
**Problem solving in clinical
practice**
Greg Skinner
Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin
Illuminations
Helen Williams
Dermatophile
Peter Lio
Interpretations
Sam Behjati
Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton
Guidelines
Philippa Prentice
Picket
Giordano Perez-Gaxiola
Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

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

Online Advertising Sales

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

Reprints Administrator
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Royal College of Paediatrics and Child Health

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

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

Don't wait to read the latest ADC articles

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

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

Subscription Information

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

Institutional rates 2017

Print
£896; US\$1748; €1210

Online

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

Personal rates 2017

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

Online only

£183; US\$357; €248

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

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

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

«Senhor doutor, fico de rastos depois de uma má noite de sono»: poderá o sono ser a chave para melhorar a atividade física em pessoas com DPOC?

Emma H Baker, Daniel R Burrage

A atividade física define-se como qualquer movimento corporal efetuado por músculos esqueléticos de que resulte um gasto de energia, incluindo em períodos de lazer, atividades domésticas e profissionais. Os doentes com DPOC são fisicamente menos ativos comparativamente com as pessoas sem DPOC, incluindo os controlos emparelhados por idade¹ e os indivíduos com outras doenças crónicas, como doença cardíaca, diabetes e artrite.² Efetivamente, nos doentes com DPOC a atividade física diminui 10 anos mais cedo do que em pessoas saudáveis sedentárias e antes do início de sintomas de falta de ar.³ Esta ausência de atividade física está associada a piores resultados em saúde. Os doentes com DPOC com os níveis mais baixos de atividade física correm um risco acrescido de hospitalização devido a exacerbações⁴ e de morte por qualquer causa.⁵ Por conseguinte, o aumento da atividade física tem potencial para melhorar a saúde e prolongar a sobrevivência das pessoas com DPOC. Além do mais, os doentes dizem que um aumento da atividade é para eles uma meta importante,⁶ mais importante do que prolongar a sobrevivência.⁷

É, no entanto, surpreendentemente difícil aumentar a atividade física. A reabilitação pulmonar - uma intervenção física e comportamental - melhora o rendimento do exercício em doentes com DPOC, mas não é sempre acompanhada de um aumento da atividade física na vida diária.⁸ Além da reabilitação pulmonar, outras estratégias terapêuticas para melhorar a atividade física incluem aconselhamento, suplementos nutricionais, suporte respiratório e broncodilatadores. Revisões sistemáticas recentes deste tipo de intervenções na DPOC concluíram que as evidências neste domínio eram muitas vezes de fraca qualidade e heterogêneas.^{9,10} Apesar de intervenções direcionadas para subgrupos de doentes específicos parecerem ser bem-sucedidas, como os suplementos alimentares em doentes caquéticos, e a ventilação não invasiva noturna com treino de exercício em doentes hipercápnicos, a verdade é que se aplicam a relativamente poucos doentes. Tendo em mente esta falta de intervenções duradouras de alta qualidade e generalizáveis, são necessárias

novas abordagens para melhorar a atividade física em doentes com DPOC.

Spina *et al* identificam uma associação entre as medidas de sono e a atividade física do dia seguinte que poderá proporcionar uma nova abordagem para melhorar a vida ativa das pessoas com DPOC.¹¹ Spina *et al* realizaram uma análise secundária retrospectiva de dados actigráficos, recolhidos em diversos estudos observacionais e interventivos sobre a DPOC em 10 países. Otimizaram a homogeneidade dos dados, incluindo apenas estudos que tivessem utilizado monitores SenseWear Armband, e apenas medições de doentes estáveis com DPOC no início do estudo, antes de qualquer intervenção planeada. Os monitores SenseWear Armband incluem um acelerómetro que mede o movimento e a posição corporal, bem como sensores de temperatura e fluxo de calor que medem o gasto de energia. Os dados são captados continuamente e comunicados em intervalos de 1 minuto ao longo de todo o período de monitorização. Uma especial mais-valia deste estudo são os *big data* gerados pela actigrafia minuto a minuto ao longo de 5646 dias monitorizados e avaliados como válidos para inclusão na análise.

Para derivar informações úteis deste maciço conjunto de dados, os autores utilizaram definições fixas e algoritmos de reconhecimento de padrões para derivar as medidas do sono. Para cada minuto, o monitor define a atividade metabólica, a postura (deitado vs. não deitado) e o estado de sono (sono vs. vigília). Os autores desenvolveram um algoritmo adaptado para eliminar ruído e artefactos aleatórios de movimento e para derivar medidas de quantidade e qualidade do sono. Embora este método proporcione apenas uma estimativa indireta do sono, tem a vantagem de ser uma medida objetiva que pode ser realizada numa grande quantidade de pessoas no seu ambiente natural de sono. Dá-nos segurança verificar que as medidas actigráficas neste estudo identificaram em doentes com DPOC uma disrupção na qualidade do sono semelhante à descrita noutros estudos que utilizaram polissonografia¹² ou questionários sobre sono.¹³

Os resultados do estudo sugerem que a qualidade do sono, mais do que a quantidade, apresentava uma forte relação com a atividade física no dia seguinte. As medidas de má qualidade do sono consistiam na quantidade crescente de períodos de sono noturnos, indicando sono fragmentado, e o aumento do tempo de vigília após

o início do sono. Estas medidas revelaram uma relação inversa significativa com a contagem de passos diários e o tempo despendido em atividade física ligeira ou moderada a vigorosa no dia seguinte em vigília. Claramente, a atividade muito ligeira aumentava com o agravamento da qualidade do sono, indicando possivelmente a conversão das atividades mais vigorosas em atividades menos vigorosas após uma má noite de sono. As medidas da boa qualidade do sono consistiam no aumento da duração dos períodos de sono noturnos e uma maior eficiência do sono (proporção do tempo na cama que é passado a dormir). Dá-nos segurança saber que estas medidas revelaram uma relação positiva significativa com a contagem de passos diários e o tempo despendido em atividade física ligeira ou moderada a vigorosa no dia seguinte em vigília, com uma redução paralela na atividade muito ligeira. O aumento da atividade física associado a uma melhor qualidade do sono foi clinicamente significativo, sendo que os indivíduos com a melhor qualidade de vida caminhavam mais 600 passos por dia e gastavam 9 mais minutos em atividades de intensidade ligeira e mais 8 minutos em atividades moderadas a vigorosas por dia.

Embora os autores tenham identificado uma relação sequencial entre a qualidade do sono e a atividade física no dia seguinte na DPOC, não é possível inferir o sentido da associação com base neste estudo. Uma má qualidade do sono poderá prejudicar a atividade física, reduzindo a capacidade de exercício. Os doentes com DPOC e uma qualidade do sono subjetivamente deficitária apresentavam uma menor força dos músculos quadríceps, uma frequência cardíaca mais elevada em exercício¹⁴ e uma menor distância de marcha em 6 minutos.¹⁵ Pelo contrário, uma atividade física reduzida poderia prejudicar o sono através de vários mecanismos, incluindo efeitos sobre a temperatura corporal, as funções cardíaca, autonómica, metabólica e endócrina e imunidade/inflamação. O efeito de confundidores sobre a associação entre qualidade do sono e atividade física será provavelmente considerável. Spina *et al* constataram tanto uma atividade reduzida como uma má qualidade de sono em pessoas com doença pulmonar mais grave, em pessoas com mais falta de ar e nos homens. Embora no seu modelo linear de efeitos mistos tenham tido em conta estes fatores, bem como a idade, o índice de massa corporal, o estado de tabagismo e as partes da semana, outros fatores não incluídos na análise poderão ter um papel a desempenhar (Figura 1). As perturbações do sono, como a apneia obstrutiva do sono, a síndrome de pernas inquietas, a hipóxia noturna e a hipercápnia, são frequentes em doentes com DPOC. Os doentes que produzem expetoração manifestam mais disrupções do sono e estão sujeitos a um risco acrescido de exacerbações da DPOC

Institute of Infection and Immunity, St George's, University of London, London, UK

Correspondência para Professora Emma H Baker, Institute of Infection and Immunity, St George's, University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK; ebaker@sgul.ac.uk.



Figura 1 Diagrama esquemático da interação entre atividade física, qualidade do sono e potenciais confundidores.

que impedem a atividade. Comorbidades frequentes, como a ansiedade e a depressão, sintomas urinários e dor podem perturbar o sono e a atividade física. Os fármacos utilizados para tratar a DPOC, as exacerbações e as comorbidades, como os agonistas dos β 2-adrenoceptores, a substituição de nicotina, os corticosteroides sistêmicos e os antidepressivos, poderão também contribuir.

O passo seguinte para esclarecer a associação entre uma má qualidade do sono e um déficit de atividade física é determinar o efeito da intervenção. Dois estudos de pequena dimensão determinaram que o aumento da atividade física com reabilitação pulmonar melhorou a qualidade subjetiva do sono nas 8-12 semanas dos programas,^{16 17} apesar de um terceiro estudo não ter relevado nenhum efeito.¹⁸ Broncodilatadores de longa ação, oxigenoterapia noturna, tratamento de distúrbios de sono associados, ventilação não invasiva, melatonina e hipnóticos que não a benzodiazepina (fármacos «Z») demonstraram conduzir a uma melhoria da qualidade do sono dos doentes com DPOC.¹⁹ Não nos foi no entanto possível identificar estudos

publicados que tenham investigado o efeito de intervenções de melhoria da qualidade do sono sobre a atividade física.

Que mensagem devemos então nós, médicos, inferir do artigo de Spina? As interrupções no sono são frequentes na DPOC e poderão provocar um efeito de ressaca/secundário que afeta a capacidade de os doentes alcançarem níveis benéficos de atividade física. Contudo, a relação entre sono e atividade física será provavelmente mais complexa e permanece por esclarecer qual a influência exercida por confundidores. Para nós, médicos, este estudo funciona como um lembrete para perguntarmos sobre a qualidade do sono dos nossos doentes com DPOC e ponderarmos a investigação e o tratamento de causas potencialmente tratáveis. Para a comunidade de investigadores mais abrangente, este trabalho deverá motivar-nos a ponderar novas e tão necessárias abordagens à melhoria da atividade física na DPOC, que deveria incluir investigação do impacto das intervenções que melhoraram a qualidade do sono. Estas abordagens poderiam revelar-se complementos úteis à reabilitação pulmonar, convertendo as melhorias na capacidade de exercício numa maior atividade física.

Contribuições Ambos os autores contribuíram igualmente para a realização do editorial.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

Para citar Baker EH, Burrage DR. Thorax 2017;72:677-678

Publicado primeiro online a 16 de março de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208900>
Thorax 2017;72:677-678.
doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209905

REFERÊNCIAS

- Pitta F, Troosters T, Spruit MA, *et al*. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:972-7.
- Tudor-Locke C, Washington TL, Hart TL. Expected values for steps/day in special populations. *Prev Med* 2009;49:3-11.
- Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A, *et al*. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:1611-17.
- Benzo RP, Chang CC, Farrell MH, *et al*. Physical activity, health status and risk of hospitalization in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:10-18.
- García-Río F, Rojo B, Casitas R, *et al*. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012;142:338-46.
- Caron-Flinterman JF, Broerse JE, Teerling J, *et al*. Patients' priorities concerning health research: the case of asthma and COPD research in the Netherlands. *Health Expect* 2005;8: 253-63.
- Burrage D, Tumilty M, Ruickbie S, *et al*. Input of a patient advisory group into evaluating the benefit: risk profile of existing and potential COPD therapies. *Thorax* 2016;71(Suppl 3):A206-7.
- Spruit MA, Pitta F, McAuley E, *et al*. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:924-33.
- Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, *et al*. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:69-81.
- Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:3121.
- Spina G, Spruit MA, Alison J, *et al*. Analysis of nocturnal actigraphic sleep measures in patients with COPD and their association with daytime physical activity. *Thorax*
- McSharry DG, Ryan S, Calverley P, *et al*. Sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:1119-24.
- Chang CH, Chuang LP, Lin SW, *et al*. Factors responsible for poor sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2016;16:118.
- Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, *et al*. Impact of sleep quality on functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:233-9.
- Chen R, Tian JW, Zhou LQ, *et al*. The relationship between sleep quality and functional exercise capacity in COPD. *Clin Respir J* 2016;10:477-85.
- Lan CC, Huang HC, Yang MC, *et al*. Pulmonary rehabilitation improves subjective sleep quality in COPD. *Respir Care* 2014;59: 1569-76.
- Soler X, Diaz-Piedra C, Ries AL. Pulmonary rehabilitation improves sleep quality in chronic lung disease. *COPD* 2013;10:156-63.
- McDonnell LM, Hogg L, McDonnell L, *et al*. Pulmonary rehabilitation and sleep quality: a before and after controlled study of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14028.
- Tsai SC. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep related disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:124-8.

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

Análise de medidas actigráficas noturnas do sono em doentes com DPOC e sua relação com a atividade física diurna

Gabriele Spina, Martijn A Spruit,^{3,4,5} Jennifer Alison,^{6,7} Roberto P Benzo,⁸ Peter M A Calverley,⁹ Christian F Clarenbach,¹⁰ Richard W Costello,¹¹ David Donaire-Gonzalez,^{12,13,14} Selina Dürr,¹⁵ Judith Garcia-Aymerich,^{12,13,14} Arnoldus J R van Gestel,¹⁰ Marco Gramm,¹⁶ Nidia A Hernandez,¹⁷ Kylie Hill,¹⁸ Nicholas S Hopkinson,¹⁹ Diana Jarreta,²⁰ Malcolm Kohler,¹⁰ Anne M Kirsten,¹⁶ Jörg D Leuppi,¹⁵ Helgo Magnussen,¹⁶ François Maltais,²¹ William D-C Man,¹⁹ Zoe J McKeough,⁶ Rafael Mesquita,^{3,22} David Miedinger,¹⁵ Fabio Pitta,¹⁷ Sally J Singh,²³ Frank W J M Smeenk,²⁴ Ruth Tal-Singer,²⁵ Barbara Vagaggini,²⁶ Benjamin Waschki,¹⁶ Henrik Watz,¹⁶ Emiel F M Wouters,^{3,22} Stefanie Zogg,¹⁵ Albertus C den Brinker²

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208900>).

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

Correspondência para

Gabriele Spina, Dr Data Science Group, Philips Research, High Tech Campus 34, Eindhoven 5656 AE, The Netherlands; gabriele.spina@philips.com

Recebido a 12 de maio de 2016
Revisto a 15 de novembro de 2016

Aceite a 7 de dezembro de 2017
Publicado primeiro online a 12 de janeiro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209905>

RESUMO

Contexto As perturbações do sono são frequentes em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e têm um impacto negativo considerável na sua qualidade de vida. Contudo, não foram antes investigados os fatores associados às medidas do sono na vida diária, nem se estudou a associação entre o sono e a capacidade de executar atividade física quotidianamente.

Objetivos Fornecer informações sobre a relação entre as medidas actigráficas do sono e a gravidade da doença, a dispneia de esforço, o sexo e as partes da semana; e investigar a associação entre as medidas do sono e a atividade física no dia seguinte.

Métodos Foram analisados dados de 932 doentes com DPOC (66 % homens, 66,4±8,3 anos, FEV₁% prevista=50,8±20,5). Os participantes foram submetidos a uma monitorização contínua do sono e da atividade física, utilizando um monitor de atividade multissensores durante um período mediano de 6 dias. Foram aplicados modelos lineares de efeitos mistos para investigar os fatores associados ao défice de sono e a associação entre o sono noturno e a atividade física dos doentes durante o dia seguinte.

Resultados As estimativas actigráficas de défice do sono foram superiores em doentes com limitação do fluxo aéreo e dispneia de esforço mais agravadas. Os doentes com melhores medidas do sono (i.e. sono não fragmentado, períodos de sono ≥225 minutos, eficiência do sono ≥91 % e tempo de vigília após o primeiro início do sono <57 minutos) despenderam significativamente mais tempo em atividade física ligeira ($p<0,01$) e moderada a vigorosa ($p<0,01$).

Conclusões Existe uma relação entre as medidas do sono em doentes com DPOC e a quantidade de atividade que empreendem durante o dia em vigília. A identificação de grupos com características de sono específicas poderá proporcionar informações úteis aquando da conceção de intervenções de melhoria da atividade física.

INTRODUÇÃO

Além da limitação progressiva e crónica do fluxo aéreo, os doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) apresentam frequentemente diversos efeitos extrapulmonares e comorbilidades associados à inatividade física.¹ Embora exista consenso geral quanto à necessidade de avaliar e melhorar a atividade física em pessoas com DPOC, os fatores associados à capacidade de o doente empreen-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As medidas actigráficas do sono estão relacionadas com a gravidade da doença, a dispneia de esforço, o sexo e as partes da semana (i.e. dias úteis vs. fins de semana)? E existe alguma associação entre as medidas do sono avaliadas e a atividade física no dia seguinte?

Que conclusão foi alcançada?

► Concluiu-se que as medidas actigráficas do sono em doentes com DPOC (1) são piores em doentes com obstrução das vias aéreas e dispneia graves e (2) estão associadas à quantidade de atividade física que os indivíduos empreendem no dia de vigília seguinte.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Tendo reconhecido que tanto a má qualidade de sono como a inatividade física são prioridades de saúde pública cruciais, esta investigação demonstrou que a má qualidade do sono, quando avaliada em condições de vida livres, poderá prejudicar os esforços dos doentes com DPOC no sentido de serem fisicamente ativos, realçando assim a existência de uma relação entre o sono e a atividade física diária.

der essa atividade física não estão determinados, o que poderá limitar o impacto das intervenções de melhoria da atividade física.² A perturbação do sono, como a fragmentação do sono durante a noite, é frequente em doentes com DPOC³, e é uma das principais queixas, a seguir à dispneia e à fadiga.⁴ Apesar da elevada prevalência das perturbações do sono na DPOC, os sintomas noturnos são muitas vezes subestimados e não são um alvo preferencial da gestão atual da doença.³

A monitorização do sono-vigília, baseada na atividade ou por actigrafia, é um método económico de avaliar o sono e que tem vindo a alcançar

Para citar: Spina G, Spruit MA, Alison J, et al. Thorax 2017;72:694–701

um papel central na investigação clínica do sono e na medicina do sono,⁵ comprovando dados preciosos utilizados nas melhorias das decisões de tratamento individualizado.⁶ Embora a actigrafia não deva ser encarada como substituição dos diários de sono ou da polissonografia noturna, a verdade é que poderá fornecer informações úteis sobre o sono no ambiente natural de sono, se for utilizada durante um período prolongado, com uma carga mínima para o participante.⁷

O sono noturno, estudado por actigrafia, demonstrou ser acentuadamente deficitário em doentes com DPOC comparativamente com os controlos.⁸ É no entanto escassa e discordante a informação disponível sobre se as medidas actigráficas do sono agravam com o aumento da gravidade da dispneia e da limitação do fluxo aéreo.^{8,9} Por conseguinte, são necessários mais dados para se alcançar uma melhor compreensão dos fatores associados ao défice de sono em doentes com DPOC. Além do mais, embora a perturbação do sono contribua provavelmente para sintomas diurnos, como a fadiga crónica, a letargia e a diminuição geral na qualidade de vida descritas por estes doentes,¹⁰ nenhum estudo publicado investigou objetivamente a associação entre as medidas de sono noturnas e as medidas da atividade física espontânea no dia seguinte.

Neste estudo, foram reunidos dados de diferentes estudos, o que resultou numa grande amostra de doentes com DPOC ligeira a muito grave que apresentavam medidas objetivas e alargadas do sono e da atividade física durante a vida diária, avaliadas com um monitor de atividade multissensores. Esses dados foram utilizados para (1) fornecer informações sobre a relação entre medidas do sono determinadas objetivamente e a gravidade da doença, a dispneia de esforço, o sexo e as partes da semana (i.e. dias úteis vs. fins de semana); e (2) investigar se existe uma associação entre as medidas de sono avaliadas objetivamente e a atividade física no dia seguinte. As hipóteses que formulámos eram de que os doentes com DPOC mais grave, definida segundo os critérios GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)¹¹ e com um *score* de dispneia MRC (*Medical Research Council*) mais elevado¹² apresentariam medições mais objetivas das perturbações do sono e que as noites com má qualidade de sono seriam seguidas de dias caracterizados por níveis mais reduzidos de atividade física.

MÉTODOS

Desenho e participantes do estudo

Neste estudo retrospectivo transversal, obtiveram-se dados de estudos anteriores (mais pormenores no apêndice suplementar *online* pág. 3-5) por grupos de investigação de 10 países: Europa (Holanda, Reino Unido, Suíça, Alemanha, Itália, Irlanda, Espanha), América do Norte (EUA), América do Sul (Brasil) e Oceânia (Austrália). Os critérios de inclusão dos participantes nas análises atuais eram DPOC clinicamente estável (i.e. falta de ar e produção de expectoração estáveis) com um rácio FEV₁/FVC pós-broncodilatador <0,70; sem exacerbações da DPOC nos últimos 30 dias; e disponibilidade de dados basais de sono e atividade física diária registados na vida diária utilizando os monitores de atividade SenseWear Armband (SWA) ou SenseWear Mini Armband (BodyMedia, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA) antes da realização de intervenções específicas. O SWA foi utilizado anteriormente para estudar o padrão circadiano do sono e a temperatura cutânea,¹³ para avaliar o padrão de sono em indivíduos com doença coronária aguda,¹⁴ e para monitorizar o sono na DPOC.¹⁵⁻¹⁷ Para o presente estudo foram disponibilizados dados de 1384 doentes.

Registos de dados

Os participantes usaram o SWA no braço durante o dia e à noite, de modo a registar dados contínuos sobre o sono e as atividades da vida real.

Enquanto era usado, o SWA registava continuamente a aceleração longitudinal e transversal, a temperatura cutânea, a temperatura corporal aproximada, fluxo de calor e resposta galvânica da pele. Utilizaram-se os dados reunidos e enviados para um PC para calcular o equivalente metabólico da tarefa (MET, *metabolic equivalent of task*), o número de passos, a postura (deitado

vs. não deitado) e o estado de sono (sono vs. vigília) minuto a minuto.¹⁸ A utilização de dados multissensoriais, em combinação com algoritmos de reconhecimento de padrões, garantiu que a estimativa de MET fosse insensível ao ruído e a artefactos de movimento aleatórios,¹⁹ permitindo a avaliação objetiva do sono²⁰ e dos níveis de atividade diurnos.²¹

Os dados MET foram divididos em níveis de intensidade da atividade utilizando os limiares propostos pelo American College of Sports Medicine: intensidade muito ligeira, <2,0 MET; intensidade ligeira, 2,0-2,9 MET; e intensidade moderada a vigorosa, ≥3,0 MET.²²

O tempo passado na cama e o tempo passado fora da cama foram derivados dos minutos codificados pelo monitor de atividade como «a dormir» e «deitado», utilizando um algoritmo adaptado (apêndice suplementar *online* pág. 6-9). Com base nestes dados, foram derivadas as seguintes medidas de sono noturnas e diurnas: tempo total de sono noturno, número de períodos de sono noturnos, duração dos períodos de sono noturno, eficiência do sono, vigília após início do sono, tempo total de sono diurno, número de períodos de sono diurnos e duração média dos períodos de sono diurnos. Os períodos de sono foram definidos como minutos consecutivos assinalados como sono pelo sensor. Este estudo utiliza «qualidade de sono» para fazer referência ao conjunto destas medidas do sono, com as definições apresentadas no Quadro 1.

Como medidas da atividade física, foram calculados, para cada dia de avaliação, o número de passos executados durante o dia e o tempo despendido em atividades muito ligeiras, ligeiras e moderadas a vigorosas.

Foram incluídos os participantes que usaram o SWA durante pelo menos 22 horas por dia, com um mínimo de quatro dias de avaliação consecutivos (dois dias úteis+sábado+domingo).²¹ Os participantes cujo sono não tinha uma distribuição regular à noite ou que passavam <4 horas na cama foram excluídos, a fim de minimizar possíveis erros devido a limitações metodológicas. Para estes doentes, não foi possível determinar uma estimativa fiável do tempo passado na cama e fora da cama, conforme se explica no apêndice suplementar *online* pág. 6-9.

Análise estatística

Dado que a atividade física pode variar de dia para dia, é expectável a ocorrência de efeitos e interações complexos, gerando a necessidade de vários dias de medições e abordagens estatísticas adequadas para identificar as associações ao sono. Foram utilizados modelos lineares de efeitos mistos para estudar (1) que fatores influenciaram as medidas de qualidade do sono e (2) se e até que ponto as medidas de qualidade do sono estavam associadas aos níveis de atividade quotidianos subsequentes e ao sono diurno. Optou-se por este tipo de análise multinível para ter em conta medições repetidas e o controlo para vários fatores confundidores, como a gravidade da doença e da dispneia, o estado tabágico aquando da inscrição, o país, o sexo, as partes da semana (i.e. dias úteis e fins de semana), a idade e o índice de massa corporal (IMC). Para conceber os modelos, foram utilizados pacotes estatísticos *standard* (mais pormenores no apêndice suplementar *online* pág. 12). Foram levadas a cabo análises semelhantes nas refs. 23-25 Para a apresentação dos resultados, foram calculadas médias de quadrados mínimos (médias QM) e diferenças das médias de QM dos efeitos fixos. Foram calculados graus de liberdade e valores de p para diferenças significativas (significativas se p<0,05) utilizando a aproximação de Satterthwaite.²⁶ As comparações das características demográficas e clínicas entre doentes incluídos e excluídos foram avaliadas com o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e com o teste χ^2 para variáveis categóricas. As análises foram efetuadas com o *software* MATLAB R2015a (The MathWorks, Natick, Massachusetts, EUA) e R (R Core Team, 2012).

RESULTADOS

No total, 932 doentes com DPOC foram elegíveis para análise. A Figura 1 mostra o fluxo de participantes ao longo do estudo. Os doentes excluídos devido a padrões de sono irregulares e por não passarem tempo suficiente na cama apresentavam uma

Quadro 1 Medidas de sono noturno e diurno derivadas de dados actigráficos

Nome da variável	Abreviatura	Descrição
Tempo total de sono noturno	TTSN	O tempo total de sono noturno é calculado como a soma de todos os minutos classificados como sono durante o tempo passado na cama.
Número de períodos de sono noturnos	NPSN	Número de períodos de sono noturnos durante o tempo passado na cama. Um NPSN mais elevado indica um sono mais fragmentado.
Duração dos períodos de sono noturnos	DPSN	Duração média dos períodos de sono noturnos durante o tempo passado na cama. Um DPSN mais elevado indica períodos de sono mais longos e, por sua vez, menos perturbações noturnas do sono.
Eficiência do sono	Efs	A eficiência do sono define-se como o rácio entre o TTSN e o tempo passado na cama.
Vigília após início do sono	VAIS	Tempo de vigília na cama, após o primeiro início de sono noturno.
Tempo total de sono diurno	TTSD	O tempo total de sono diurno define-se como o tempo total de sono no período que não é passado na cama.
Número de períodos de sono diurnos	NPSD	O número de períodos de sono diurnos indica quantas sestas o doente faz ao longo do dia.
Duração dos períodos de sono diurnos	DPSD	Duração média dos períodos de sono diurnos ao longo do dia. Um DPSD mais elevado indica sestas mais longas.

FEV₁ % prevista significativamente inferior à dos doentes incluídos ($46,6 \pm 19,4$ vs. $50,8 \pm 20,5$, $p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os doentes incluídos e excluídos quanto a idade, sexo, IMC, estado tabágico aquando da inscrição e MRC modificado. O número mediano de dias analisados por doente foi de seis (quatro dias úteis+sábado e domingo), o que resultou um total de 5646 dias avaliados válidos, dos quais 3788 (67 %) eram dias úteis. As características demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo são apresentadas no Quadro 2 (para conhecer as características dos doentes excluídos, consultar o quadro suplementar de materiais *online* apêndice pág. 11).

Avaliação das medidas do sono em doentes com DPOC

A Figura 2 mostra as associações entre as medidas do sono noturnas e diurnas e gravidade da doença, dispneia, sexo e partes da semana. Em particular, o tempo total de sono noturno (Figura 2A) foi significativamente superior nas mulheres ($p < 0,01$) e aos fins-de-semana ($p < 0,01$). O número de períodos de sono noturnos (Figura 2B) aumentou tanto com a limitação do fluxo aéreo como com a dispneia de esforço. Os doentes com limitação de fluxo aéreo e dispneia de esforço mais graves apresentavam um sono significativamente mais fragmentado do que os doentes com o grau GOLD ($p < 0,01$) e o *score* MRC modificado ($p < 0,05$) mais baixos. O número de períodos de sono noturnos foi significativamente superior nos homens ($p < 0,001$) e aos fins-de-semana ($p < 0,05$). Tanto a curta duração dos períodos de sono noturnos como a reduzida eficiência do sono foram associados a um grau GOLD e um *score* de dispneia mais elevados (Figura 2C, D). Os doentes com a limitação de fluxo aéreo mais grave tinham períodos de sono significativamente mais curtos ($p < 0,05$) e uma menor eficiência do sono ($p < 0,01$) comparativamente com

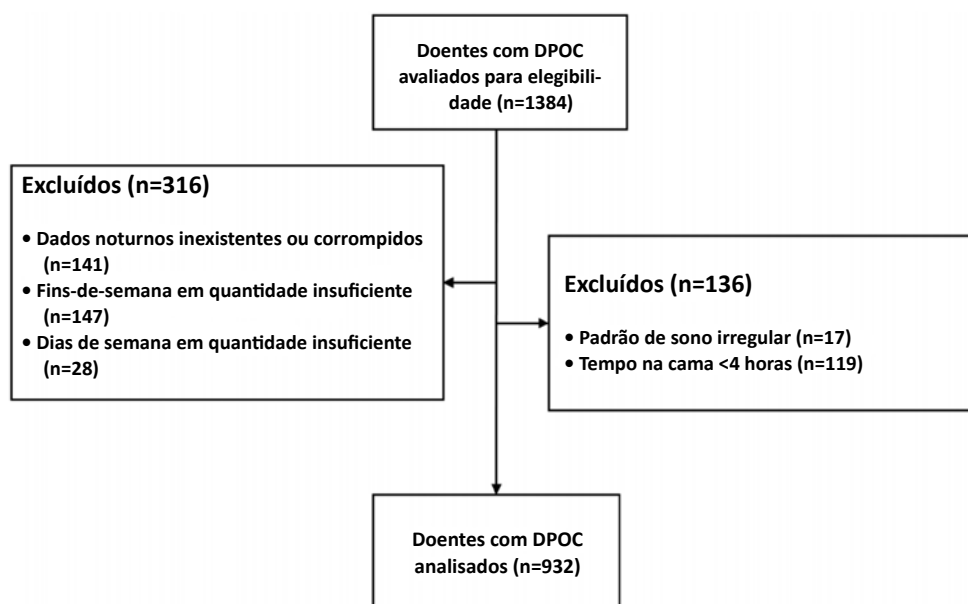
os doentes classificados como GOLD 3. Os doentes que relataram o *score* MRC modificado mais elevado tinham períodos de sono significativamente mais curtos ($p < 0,05$) e uma menor eficiência do sono ($p < 0,01$) comparativamente com os doentes com *scores* mais baixos no MRC modificado. A duração dos períodos de sono e a eficiência do sono foram significativamente superiores nas mulheres ($p < 0,001$). O tempo de vigília após o primeiro início do sono (Figura 2E) aumentou tanto a gravidade da doença como a dispneia, revelando-se pior nos doentes com grau GOLD 4 ($p < 0,05$) e um *score* 4 no MRC modificado ($p < 0,01$).

Durante o dia (Figura 2F-H), o tempo de sono, o número e a duração dos períodos de sono aumentaram significativamente com dispneia ($p < 0,05$). O tempo de sono e a duração dos períodos de sono foram significativamente mais curtos em doentes com grau GOLD 4 comparativamente com os doentes classificados como GOLD 3 ($p < 0,05$).

Associação entre medidas objetivas do sono e atividade física diurna

As medidas do sono noturnas foram divididas em quartis (Q1, mais curto/menos baixo; Q4, mais longo/menos alto) para avaliar a associação com as medidas da atividade física diurna (ver quadro suplementar *online* com materiais S2, apêndice pág. 13).

Como mostra a Figura 3A, o número de passos executados ao longo do dia tinha uma relação inversamente proporcional com o número de períodos de sono e os minutos de vigília após o início do sono. Por outro lado, o número de passos era maior quanto maiores fossem a duração dos períodos de sono e a eficiência do sono. Em particular, os doentes cujo sono se caracterizava por um período de sono, períodos de sono longos (≥ 225 minutos), uma elevada eficiência do sono (≥ 91 %) e pouco tempo de vigília após o primeiro início

**Figura 1** Fluxo de doentes durante o estudo

Quadro 2 Características demográficas e clínicas

	Doentes incluídos (n=932)
Homens/Mulheres (%)	66/64
Fumadores*/nunca fumaram ou ex-fumadores† (%)	33/67
Idade (anos)	66,4±8,3
IMC (kg/m ²)	26,3±5,4
FEV ₁ % prevista	50,8±20,5
GOLD 1-2-3-4 (%)	10-40-32-18
MRC modificado‡ 0-1-2-3-4 (%)	14-27-22-18-6

Os dados apresentados no quadro são expressos em percentagens ou médias±DP.
 *Fumadores na altura da inscrição.
 †Nunca tinham fumado ou eram ex-fumadores na altura da inscrição.
 ‡Dados de MRC modificado para 805 doentes.
 IMC, índice de massa corporal; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MRC modificado, Medical Research Council modificado.

do sono (<57 minutos) executavam, em média, mais 600 passos no dia seguinte comparativamente com os doentes com um sono mais fragmentado (≥ 4 períodos), uma menor eficiência do sono (<71 %), períodos de sono mais curtos (<86 minutos) e mais tempo de vigília após o primeiro início do sono (≥ 165 minutos) ($p < 0,001$ para todos). Os doentes que dormiam >480 minutos executavam menos passos do que os outros doentes, mas não se observaram diferenças significativas se o número de passos de cada doente for dividido pelo tempo de vigília (dados não apresentados). Conforme apresenta a Figura 3B, a percentagem do dia passada em atividades muito ligeiras foi superior em doentes que dormiam >480 minutos e aumentou com a fragmentação do sono e o tempo de vigília após o primeiro início do sono. Além do mais, o tempo passado em atividades muito ligeiras era superior quando aumentava a eficiência do sono e a duração dos períodos de sono. Os doentes com as piores medidas de sono noturno (i.e. períodos de sono <86 minutos, eficiência do sono <71 % e tempo de vigília após o primeiro início do sono ≥ 165 minutos) passavam, em média, 74 % do tempo de vigília em atividades de intensidade muito ligeira, mais 1 % do que os doentes cujo sono se caracterizava por períodos de sono ≥ 225 minutos ($p < 0,01$), uma eficiência do sono ≥ 91 % ($p < 0,001$) e um tempo de vigília após o primeiro início do sono <57 minutos ($p < 0,01$).

Os doentes com o número mais reduzido de períodos de sono por noite, os mais longos períodos de sono, a maior eficiência do sono e o menor tempo de vigília durante a noite passavam mais tempo em atividades físicas ligeiras (Figura 3C) e moderadas a vigorosas (Figura 3D) no dia seguinte ($p < 0,01$ para todos). Em particular, comparativamente com os doentes com as piores medidas do sono, estes doentes passavam em média mais 9 minutos em atividades de intensidade ligeira e mais 8 minutos em atividades moderadas a vigorosas que correspondem a 26 % da quantidade diária recomendada.²⁷

O sono diurno apresentava uma relação inversamente proporcional com a quantidade de sono noturno, a duração dos períodos de sono e a eficiência do sono (Figura 4). Os doentes que revelaram uma duração do sono relativamente curta durante a noite (<347 minutos), que tinham períodos de sono curtos (<86 minutos) e uma reduzida eficiência do sono (<71 %) relataram mais sono diurno comparativamente com os indivíduos que dormiam >480 minutos durante a noite ($p < 0,001$), tinham períodos de sono >225 minutos ($p < 0,05$) e uma eficiência do sono >91 % ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Descrevemos aquele que é, tanto quanto é do nosso conhecimento, o primeiro estudo numa grande amostra de participantes com DPOC, visando a associação entre um défice sono medido objetivamente e a limitação do fluxo aéreo, a dispneia de esforço, o sexo, as partes da semana e os níveis de atividade diurnos.

Determinámos que as medidas objetivas de qualidade do sono são piores em doentes com obstrução das vias aéreas e dispneia graves. Esta conclusão está em sintonia com as de George e Bayliff,²⁸ que demonstraram que as perturbações objetivas do sono são geralmente mais graves na DPOC avançada, bem como de Dodge *et al.*,²⁹ que demonstraram que os doentes com dispneia têm uma maior proba-

bilidade de relatar perturbações do sono persistentes. Pelo contrário, Hartman *et al.*⁹ não conseguiram determinar uma associação significativa entre os parâmetros de repouso noturnos avaliados com um acelerómetro e a limitação do fluxo aéreo e a dispneia. Contudo, este último estudo não avaliou medidas de qualidade do sono, mas sim parâmetros quantitativos, como movimentos corporais e número de transições de postura que não estão necessariamente relacionados com uma má qualidade do sono.⁹ Nunes *et al.*⁸ relataram que o score MRC modificado constituiu um fator importante de revisão de uma qualidade do sono medida objetivamente em 26 doentes com DPOC moderada a muito grave. Contudo, a dimensão reduzida da amostra não permitia à partida retirar conclusões firmes sobre as diferenças entre doentes com diferentes scores de dispneia.

As fortes evidências fornecidas pelos nossos achados no que toca à associação entre o défice de sono e o estágio mais grave da doença e a dispneia poderão ser explicadas por vários potenciais mecanismos. Em primeiro lugar, torna-se intuitivamente evidente que, uma vez que os doentes com DPOC grave têm uma menor saturação de oxigénio durante os períodos de vigília, as alterações normais de ventilação que ocorrem no sono exacerbam este estado pré-existente, a ponto de alcançar uma gravidade que prejudica o sono.³⁰ Em segundo lugar, a posição de sono deitada assumida pelos participantes no estudo e a redução do tônus muscular conduz a uma maior resistência das vias aéreas superiores.^{10,30} Tal poderá ter mais impacto nos doentes com menor capacidade de tolerar qualquer desafio adicional à sua capacidade ventilatória. Além do mais, os doentes com DPOC grave manifestam frequentemente episódios de agravamento dos sintomas que poderão também impedir à partida um sono adequado.

Os participantes com doença mais grave apresentavam um sono de pior qualidade, mas não pareciam compensar esse défice durante o dia com mais sesta. Por sua vez, a maioria dos doentes dispneicos parecia fazê-lo. Outros investigadores concluíram que a sonolência durante o dia estava mais fortemente relacionada com a presença de sintomas respiratórios do que com um diagnóstico de doença pulmonar ou com o grau de obstrução das vias aéreas.³¹

Observámos diferenças significativas entre os sexos após a correção para idade, IMC, estado tabágico na inscrição, país de origem, GOLD e MRC modificado. Os homens tinham medidas de qualidade do sono piores e passavam mais tempo a dormir durante o dia do que as mulheres. São limitadas as informações atualmente disponíveis sobre a influência do sexo sobre o sono na DPOC. Num estudo anterior que recorreu a actigrafia, não se observaram diferenças significativas na qualidade do sono relacionadas com o sexo.⁸ Outros estudos documentaram que as mulheres parecem relatar mais queixas relacionadas com o sono.³² Contudo, as medidas objetivas e subjetivas do sono parecem refletir aspetos diferentes, pelo que não têm necessariamente de estar em sintonia.³³

Nos fins-de-semana, os doentes tinham um sono significativamente mais fragmentado e um tempo significativamente maior de vigília após o início do sono, comparativamente com os dias úteis. Os nossos resultados mostraram que um sono de má qualidade aos fins-de-semana era compensado com maiores durações de sono.

Este estudo demonstrou que, nas pessoas com DPOC, as noites com menor qualidade de sono eram seguidas de dias com níveis de atividade física mais reduzidos. É importante registar que foi tida em conta a potencial influência de limitação do fluxo aéreo, gravidade da dispneia, estado tabágico na inscrição, país, sexo, partes da semana (i.e. dias úteis e fins de semana), idade e IMC, já que estas variáveis foram incluídas nos modelos multinível utilizados.

A associação entre o sono de má qualidade e um pior desempenho diurno é consistente com achados que revelam que desempenha um papel substancial na reduzida qualidade de vida dos doentes com DPOC.^{34,35} Além do mais, estes achados são consistentes com outras evidências correlacionais retiradas de adultos mais velhos, o que sugere que um sono de má qualidade, medida objetivamente, estava associado a um pior estado físico diurno avaliado em contextos clínicos,^{36,37} mas

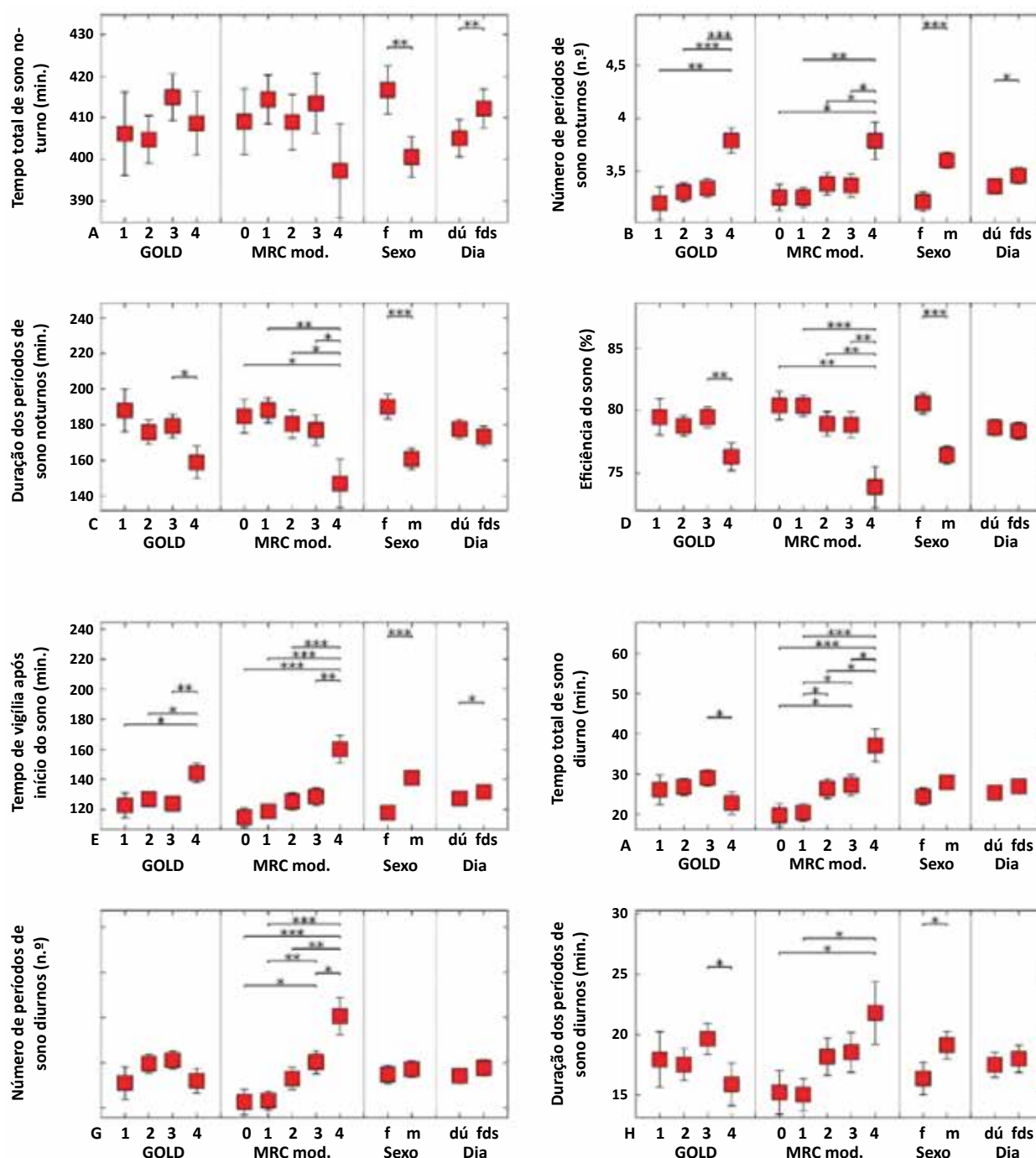


Figura 2 Impacto da gravidade da doença segundo os graus GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), dispneia diurna segundo a escala modificada de *Medical Research Council* (MRC modificado), sexo (f=feminino, m=masculino) e partes da semana (dú=dias úteis, fds=fins de semana) sobre os parâmetros de sono ((A) tempo total de sono noturno; (B) número de períodos de sono noturnos; (C) duração média dos períodos de sono noturnos; (D) eficiência do sono; (E) tempo de vigília após o primeiro início do sono; (F) tempo total de sono diurno; (G) número de períodos de sono diurnos; (H) duração média dos períodos de sono diurnos). Os dados são expressos como médias de quadrados mínimos±EP. Os níveis de significância para comparações emparelhadas são indicados sob a forma de barras horizontais com *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001.

nenhum destes estudos demonstra um efeito direto do sono sobre a atividade física subsequente na vida diária. Embora não estivesse no âmbito deste estudo inferir uma relação causal, o nosso achado proporcionou uma boa ilustração da associação sequencial, já que integrava uma clara ordem cronológica do preditor (medida de qualidade do sono) e da variável prevista (atividade física). Deve ser no entanto ponderada a possibilidade de o mau desempenho diurno ser um fator causador de má qualidade do sono. Neste contexto, demonstrou-se anteriormente que os doentes mais hipoxémicos em vigília são mais gravemente hipoxémicos durante o sono, com a consequência de ambos apresentarem uma reduzida atividade física durante o dia e perturbações do sono durante a noite. Pelo contrário, em doentes com hipoxemia diurna ligeira (ou nenhuma), esta dessaturação noturna é, na maioria dos casos, ligeira a moderada.³⁰

O défice de sono de qualidade, em associação com as alterações da arquitetura do sono, poderão fazer que o sono não seja tão recuperador quanto necessário e poderão gerar um défice de sono significativo.³⁸ Em conformidade, o nosso estudo fornece evidências que sugerem que a eficiência do sono e curtos períodos de sono durante a noite são possivelmente compensados com sesta adicionais durante o dia.

O facto de a má qualidade do sono ter sido associada a níveis de atividade física reduzidos poderá ter consequências importantes para a prática clínica atual. Em primeiro lugar, os nossos achados sugerem a possibilidade de aumentar a realização espontânea de atividade física melhorando o sono, já que, na ausência de qualquer intervenção, os doentes que tinham uma melhor noite de sono executavam espontaneamente mais atividade física no dia seguinte. Em segundo lugar, as estratégias atuais de promoção

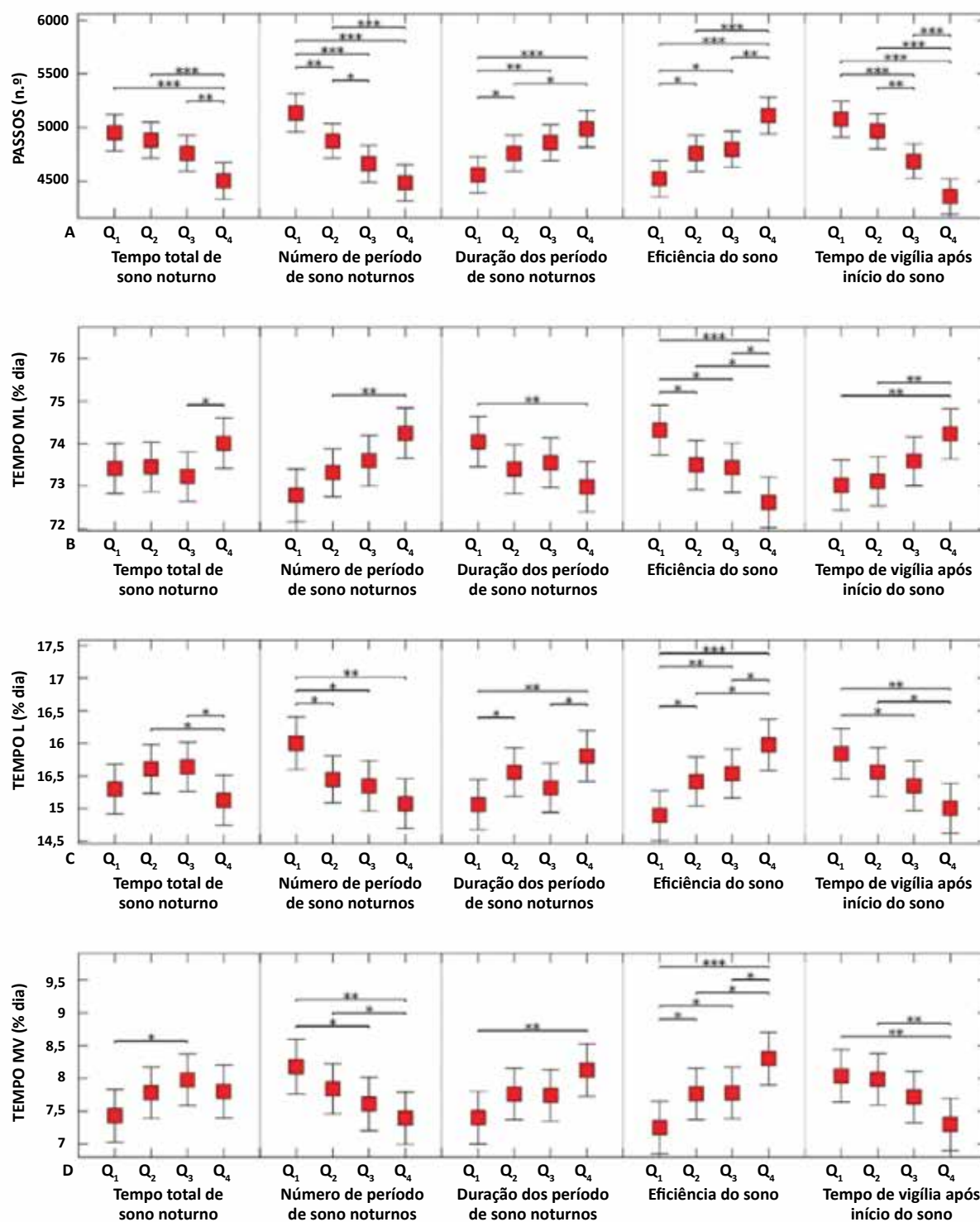


Figura 3 Associação entre parâmetros de sono noturnos (tempo total de sono noturno; número de períodos de sono noturnos; duração média dos períodos de sono noturnos; eficiência do sono; tempo de vigília após o primeiro início do sono) e medidas de atividade física diurnas ((A) PASSOS=passos executados; (B) TEMPO ML=tempo passado em atividade muito ligeira; (C) TEMPO L=tempo passado em atividade ligeira; (D) TEMPO MV=tempo passado em atividade moderada a vigorosa). Os dados são expressos como médias de quadrados mínimos±EP. Os níveis de significância para comparações emparelhadas são indicados sob a forma de barras horizontais com *p<0,05, **p<0,01 e ***p<0,001. TEMPO ML, TEMPO L e TEMPO MV são apresentados em % do tempo passado fora da cama.

da atividade física centram-se geralmente nas ações realizadas durante o dia. Esforços adicionais de promoção da qualidade do sono em subgrupos fisicamente inativos poderão aumentar o impacto global destas intervenções. Por fim, o sono deve ser avaliado e considerado aquando da análise da atividade física na DPOC, embora a literatura recente negligencie frequentemente a continuidade entre o sono noturno e a atividade física diurna.³⁹

Este estudo apresenta algumas limitações que deverão ser tidas em conta ao interpretar os resultados. Primeiro, não estavam disponíveis dados sobre exacerbações, frequência de hospitalização e antecedentes de tabagismo antes da inscrição, o que impediu a

investigação do seu potencial impacto na atividade física diurna e na interrupção do sono. Os nossos participantes não foram rastreados quanto a distúrbios relacionados com o sono, por ex. apneia obstrutiva do sono (AOS). Contudo, dado que tanto a DPOC como a AOS são doenças crónicas frequentes, é expectável que ocorram conjuntamente, em especial em indivíduos com DPOC e excesso de peso.⁴⁰ Além do mais, não foram observadas diferenças significativas nas medidas de dispneia, qualidade do sono, eficiência do sono e sonolência diurna entre os doentes apenas com DPOC e os doentes com sobreposição de DPOC/AOS.⁴⁰ Embora não tenhamos possibilidade de saber se os doentes incluídos tinham AOS,

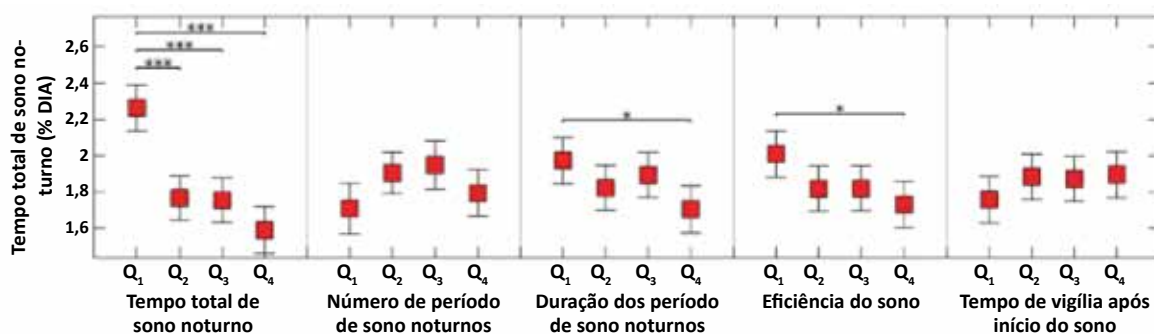


Figura 4 Associação entre parâmetros de sono noturnos (tempo total de sono noturno; número de períodos de sono noturnos; duração média dos períodos de sono noturnos; eficiência do sono; tempo de vigília após o primeiro início do sono) e tempo total de sono diurno. Os dados são expressos como médias de quadrados mínimos±EP. Os níveis de significância para comparações emparelhadas são indicados sob a forma de barras horizontais com * $p<0,05$, ** $p<0,01$ e *** $p<0,001$. O tempo total de sono diurno é apresentado em % do tempo passado fora da cama.

podemos excluir a possibilidade de intervenções específicas terem influenciado a qualidade ou a quantidade do sono, já que foram analisados apenas dados basais.

Tanto quanto é do conhecimento atual dos autores, o SWA não foi devidamente validado para estudar o sono na DPOC. Contudo, vários dias de avaliação reduzem os erros de medição inerentes à actigrafia e aumentam ainda mais a fiabilidade.⁵ Além disso, embora se tenha demonstrado um método fiável para determinar o sono em doentes com perturbações respiratórias no sono comparativamente com a polissonografia,²⁰ o SWA poderá subestimar o tempo de sono nos doentes que dormem sentados para facilitar a respiração.

Em suma, o défice de sono em doentes com DPOC é geralmente mais acentuado nos doentes com limitação do fluxo aéreo grave e naqueles com dispneia de esforço mais agravada. Além disso, o défice de sono noturno afigura-se como um fator importante associado à capacidade de realizar atividade física no quotidiano. Em particular, as noites com melhores medidas de melhor qualidade de sono eram seguidas de dias com níveis de atividade física mais elevados. É necessária investigação adicional para identificar a associação causal entre o sono noturno e o declínio da atividade física diurna, bem como para avaliar se a gestão dos sintomas noturnos e a redução do défice do sono poderá facilitar a adoção de um estilo de vida fisicamente mais ativo em doentes com DPOC. Considerando a nossa compreensão atual das consequências negativas para a saúde das perturbações do sono na DPOC e a atual eficácia limitada das intervenções numa melhoria significativa e na manutenção do aumento da atividade física, os nossos dados sugerem que as abordagens de otimização do sono têm de ser ponderadas como metas adicionais de intervenções adaptadas em doentes com DPOC, já que poderão ter implicações significativas na promoção de uma maior adesão e num impacto favorável no estilo de vida.

Afilições dos autores

¹Department of Signal Processing Systems, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven, The Netherlands

²Data Science Group, Philips Research, Eindhoven, The Netherlands

³Department of Research and Education, CIRIO+, Center of Expertise for Chronic Organ Failure, Horn, The Netherlands

⁴REVAL - Rehabilitation Research Center, BIOMED - Biomedical Research Institute, Faculty of Medicine and Life Sciences, Hasselt University, Diepenbeek, Belgium

⁵Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Centre, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht, The Netherlands

⁶Clinical and Rehabilitation Sciences, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁷Physiotherapy Department, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

⁸Mindful Breathing Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

⁹School of Ageing and Chronic Disease, University Hospital Aintree, Liverpool, UK

¹⁰Pulmonary Division, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

¹¹Department of Respiratory Medicine, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

¹²Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain

¹³CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

¹⁴Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

¹⁵Medical University Clinic, Cantonal Hospital Basel, Liestal and Medical Faculty, University of Basel, Basel, Switzerland

¹⁶Pulmonary Research Institute at Lung Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North, Member of the German Centre for Lung Research, Grosshansdorf, Germany

¹⁷Laboratory of Research in Respiratory Physiotherapy, Department of Physiotherapy, State University of Londrina (UEL), Londrina, Brazil

¹⁸School of Physiotherapy and Exercise Science, Curtin University, Perth, Washington, Australia

¹⁹NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, London, UK

²⁰AstraZeneca, Barcelona, Spain

²¹Centre de recherche, Institut Universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, 2725 Chemin Ste-Foy Québec, Université Laval, Québec, Canada

²²Department of Respiratory Medicine, Maastricht University Medical Center+ (MUMC+), Maastricht, The Netherlands

²³Centre for Exercise and Rehabilitation Science, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester, UK

²⁴Department of Respiratory Medicine, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands

²⁵GSK R&D, King of Prussia, Pennsylvania, USA

²⁶Cardio-Thoracic and Vascular Department, University of Pisa, Pisa, Italy

Aviso de correção Este artigo foi corrigido desde que foi publicado primeiro online. O erro da legenda na figura 2 foi corrigido e o texto na tabela 2 foi atualizado. Devido ao texto atualizado na tabela 2, algumas pequenas correções foram feitas ao longo do artigo.

Twitter Seguir Martin J Spruit @pulmonary_rehab e Nicholas Hopkinson @COPDdoc
Agradecimentos Os autores agradecem ao Professor R Aarts, Dr X Long, Dr J W Bikker, Professor R L ZuWallack pelo seus importantes inputs para o artigo.

Contribuições GS, MAS, ACDB, conceberam e desenharam a análise. GS analisou os dados e redigiu a primeira versão do artigo. MAS e ACDB, forneceram conselhos em todas as etapas da análise. ACDB forneceu suporte estatístico. MAS, JA, RPB, PMAC, CFC, RWC, DD-G, SD, JG-A, AJRVG, MG, NAH, KH, NSH, DJ, MK, AK, JDL, HM, FM WD-CM, ZJMCK, RM, DM, FP, SJS, FWJMS, RT-S, BV, BW, HW, EFMW e SZ, contribuíram para a aquisição de dados em cada centro incluído e/ou participaram na revisão crítica do artigo. Todos os autores aceitaram a versão final do artigo.

Financiamento Os autores baseados em Eindhoven e os autores baseados em CIRO agradecem o apoio financeiro recebido pelo Projeto iCare4COPD da Agenschap NL no Contrato PNE101005. Os autores baseados em Basileia agradecem o apoio financeiro recebido pelas fundações 'Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung', 'Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel' e 'Forschungsfonds der Universität Basel'.

Conflitos de interesses Nada a declarar

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética A recolha de dados foi realizada de acordo com a declaração de Helsinquia e aprovada por comitês de ética em cada um dos centros participantes, de acordo com as normas locais.

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

REFERÊNCIAS

- Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1521-37.
- Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014;69:731-9.
- Agusti A, Hedner J, Marin J, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011;20:183-94.
- Kinsman RA, Yaroush R, Fernandez E, et al. Symptoms and experiences in chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 1983;83:755-61.
- Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev* 2011;15:259-67.
- Kelly JM, Strecker RE, Bianchi MT. Recent developments in home sleep-monitoring devices. *ISRN Neurol* 2012;2012:1-10.
- Martin JL, Hakim AD. Wrist actigraphy. *Chest* 2011;139:1514-27.
- Nunes DM, de Bruin VM, Louzada FM, et al. Actigraphic assessment of sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath* 2013;17:125-32.
- Hartman JE, Prinzén J, van Lummel RC, et al. Frequent sputum production is associated with disturbed night's rest and impaired sleep quality in patients with COPD. *Sleep Breath* 2015;19:125-33.
- McNicholas WT, Verbraeken J, Marin JM. Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension. *Eur Respir J* 2013;22:365-75.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- Bestall J, 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.
- BaHammam A, Alrajeh M, Alabbain M, et al. Circadian pattern of sleep, energy expenditure, and body temperature of young healthy men during the intermittent fasting of Ramadan. *Appetite* 2010;54:426-9.
- Al Otaifi H, Al-shamir M, Bahobail M, et al. Assessment of sleep patterns, energy expenditure and circadian rhythms of skin temperature in patients with acute coronary syndrome. *Med Sci Monit* 2011;17:CR397.
- Yilmaz D, Dodd J, Shrikishna D, et al. Changes in physical activity and sleep duration following hospitalisation with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012;40(Suppl 56):P614.
- Egan C, Deering BM, Blake C, et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir Med* 2012;106:1671-9.
- Di Marco F, Terraneo S, Roggi MA, et al. Physical activity impairment in depressed COPD patients. *Respir Care* 2014;59:726-34.
- Teller A. A platform for wearable physiological computing. *Interact Comput* 2004;16:917-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intcom.2004.08.004>
- Toorless T, Sciurba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD: a controlled multi-center pilot study. *Respir Med* 2010;104:1005-11.
- Shariff MM, BaHammam AS. Sleep estimation using BodyMedia's SenseWear armband in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Thorac Med* 2013;8:53.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33:262-72.
- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334-59.
- Baron KG, Reid KJ, Zee PC. Exercise to improve sleep in insomnia: exploration of the bidirectional effects. *J Clin Sleep Med* 2013;9:819-24.
- Lambiase MJ, Gabriel KP, Kuller LH, et al. Temporal relationships between physical activity and sleep in older women. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45.
- Dzierzewski JM, Buman MP, Giacobbi PR, et al. Exercise and sleep in community-dwelling older adults: evidence for a reciprocal relationship. *J Sleep Res* 2014;23:61-8.
- Goodnight JH. Tests of hypotheses in fixed effects linear models. *Commun Stat Theory Methods* 1980;9:167-80.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094.
- George CF, Bayliff CD. Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2003;63:379-87.
- Dodge R, Cline MG, Quan SF. The natural history of insomnia and its relationship to respiratory symptoms. *Arch Intern Med* 1995;155:1797-800.
- Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* 2004;8:281-94.
- Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994;105:151-4.
- Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 2004;25:257-68.
- Gontzas AN, Bixler EO, Kales A, et al. Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. *Inter J Neuropsychiatr* 1994;7:11-21.
- Scharf SM, Maimon N, Simon-Tal T, et al. Sleep quality predicts quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:1-12.
- Nunes DM, Mota RMS, de Pontes Neto OL, et al. Impaired sleep reduces quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2009;187:159-63.
- Goldman SE, Stone KL, Ancoli-Israel S, et al. Poor sleep is associated with poorer physical performance and greater functional limitations in older women. *Sleep* 2007;30:1317-24.
- Dam TLL, Ewing S, Ancoli-Israel S, et al. Association between sleep and physical function in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1665-73.
- Westenstam NJ, Balkin TJ, Belenky G. Does sleep fragmentation impact recuperation? A review and reanalysis. *J Sleep Res* 1999;8:237-45.
- Demeyer H, Burtin C, Van Remoortel H, et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 2014;146:318-27.
- Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1219-25.

XOTERNA® BREEZHALER®

MÁXIMA EFICÁCIA para superar a DPOC¹⁻⁵

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 tirotóxicas, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-, -adrenérgicos ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-, -adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG) ♦ **hipocalcémia:** os agonistas beta-, -adrenérgicos podem produzir hipocalcémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas ♦ **hiperglicémia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-, -adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO:** Informação relacionada com indacaterol – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-, -adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita a fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização ♦ os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas beta-, -adrenérgicos ♦ a inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirrónio é coadministrado com cimetidina ou outros inibidores do transporte de catiões 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, hiperglicémia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, piroxiá¹⁰, dor torácica ♦ **Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100):** angioedema, insónia, glaucoma¹⁰, doença cardíaca isquémica, fibrilhação atrial, taquicardia, palpitações, broncospasma paradoxal, disfonía, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/erupção, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga ♦ **Raros (≥1/10.000, <1/1.000):** parestesias.¹⁰ 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 (63%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_1EC_V06

Número verde: 800 204 661

LABORATÓRIO MEDIFAR - PRODUTOS 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

Emergências respiratórias no serviço de urgência pediátrica que exigem técnicas de gestão avançadas

Leopold Simma,¹ Domenic Cincotta,^{1,2,3} Stefan Sabato,^{2,4} Elliot Long^{1,2,3}

¹Department of Emergency Medicine, The Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia

²Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia

³Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dentistry, and Health Sciences, University of Melbourne, Victoria, Australia

⁴Department of Anaesthesia and Pain Management, The Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia

Correspondência para

Dr Elliot Long, Department of Emergency Medicine, The Royal Children's Hospital, 50 Flemington Road, Parkville, VIC 3052, Australia; elliott.long@rch.org.au

Recebido a 4 de setembro de 2016

Revisto a 4 de dezembro de 2016

Aceite a 19 de março de 2017

Publicado primeiro online a 12 de abril de 2017

RESUMO

Contexto As emergências respiratórias que se apresentam no serviço de urgência (SU) são normalmente geridas com equipamento e técnicas convencionais. Não se encontra descrito o grupo de doentes que são geridos de urgência no bloco operatório (BO).

Objetivos Este estudo visa descrever uma série de casos de crianças que se apresentam no SU com emergências respiratórias geridas de urgência no BO, em particular o equipamento de anestesia e as técnicas utilizados, bem como os achados ao nível das vias aéreas.

Métodos Estudo de coorte retrospectivo realizado no The Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália. Foram incluídos todos os doentes que se apresentaram no SU entre 1 de janeiro de 2012 e 30 de julho de 2015 (42 meses) com uma emergência respiratória e que foram subsequentemente geridos no BO. Registaram-se as características dos doentes, o equipamento de anestesia e a técnica, bem como os achados ao nível das vias aéreas.

Resultados Foram incluídas 22 emergências respiratórias em 21 doentes ao longo do período do estudo, em média uma em cada 2 meses. A mediana de idades foi de 18 meses e 43 % dos indivíduos eram do sexo masculino. Utilizou-se a indução por inalação em 77,3%, a combinação de indução por inalação intravenosa em 9,1%, e apenas indução intravenosa em 13,6%. O agente de indução por inalação mais utilizado foi o sevoflurano e os agentes de indução intravenosa mais frequentes foram a cetamina e o propofol. Dez emergências respiratórias não exigiram intubação, sete para remoção de corpo estranho inalado, duas com estenose progressiva da traqueia exigindo dilatação de emergência e um exame sob anestesia para excluir a possibilidade de inalação de corpo estranho. Das 12 emergências respiratórias que exigiram intubação imediata, utilizou-se a laringoscopia direta em 9 e intubação com broncoscopia de fibra ótica em 3. Entre as intubações realizadas por laringoscopia direta, uma revelou-se difícil (grau 3 de Cormack e Lehane). Registou-se êxito na primeira tentativa em 83,3%. Ocorreram acontecimentos adversos em 3/22 (13,6%) casos.

Conclusões As técnicas avançadas de gestão das vias aéreas, incluindo indução por inalação e intubação com broncoscópio de fibra ótica, são raramente necessárias, mas são previsíveis na gestão de doentes que se apresentem no SU. As instituições que acompanham crianças deverão preparar antecipadamente o local de gestão destes doentes, e quem a fará, bem como proporcionar o equipamento e a formação necessários aos cuidados a prestar.

A intubação é um procedimento pouco frequente e que constitui potencial risco de vida quando realizado em crianças criticamente afetadas. Observou-se uma taxa elevada de acontecimentos adversos e uma reduzida taxa de êxito na primeira tentativa durante intubações em todos os contextos fora do bloco operatório (BO).¹ Foi relatado êxito de 40 %-80 % na primeira tentativa, com uma incidência de 15 %-40 % de dessaturação profunda, uma incidência 5 %-21 % de hipotensão grave e uma incidência de 1 %-2 % de paragem cardíaca.²⁻¹¹ Uma fisiologia instável, a «via aérea fisiologicamente difícil»,¹² contribui mais para a taxa elevada de acontecimentos adversos do que as vias aéreas anatomicamente difíceis (grau 3 ou 4 de Cormack e Lehane [C&L] em laringoscopia direta).¹³ Numa auditoria retrospectiva de 7 anos do envolvimento de

O que já se sabe sobre este tema?

A literatura não disponibiliza dados sobre as crianças que se apresentam num serviço de urgência com emergências respiratórias e que necessitam de uma gestão urgente no bloco operatório.

O que este estudo vem acrescentar?

- Um panorama geral das emergências respiratórias que tenham exigido uma gestão urgente no bloco operatório, descrevendo a incidência, as características dos doentes, o equipamento de anestesia e as técnicas, bem como os achados ao nível das vias aéreas.
- Estas informações são importantes para a preparação e o planeamento, a distribuição de recursos e a comunicação entre serviços.

anestésicos em emergências respiratórias fora do BO, Bai *et al* depararam com vias aéreas difíceis (grau 3 de C&L) em 3/120 (2%) casos.¹⁴ Realizou-se uma intubação bem-sucedida com um broncoscópio flexível de fibra ótica em 3/120 (2%) e laringoscopia assistida por vídeo (C-Mac ou Glidescope) em 4/120 (3%). Durante uma auditoria prospetiva de 1 ano de todas as intubações realizadas no nosso serviço de urgência (SU) pediátrica, não foram encontradas vias aéreas difíceis¹³ (conforme definição da Sociedade Americana de Anestesiologia [ASA]: não é possível visualizar qualquer parte das cordas vocais após várias tentativas com laringoscopia convencional).¹⁵ Duas de 71 intubações (3%) tinham vias aéreas de grau 3 de C&L, que melhoraram para grau 2 de C&L com a mudança do operador ou da posição, ou com o recurso a manipulação laríngea externa. Registámos, no entanto que, ao longo do período auditado, vários doentes foram transferidos de urgência para o BO para gestão das vias aéreas e não foram capturados no estudo. Este grupo de doentes não foi descrito anteriormente e o panorama completo das apresentações no SU por problemas respiratórios e da sua gestão subsequente exigia a sua inclusão.

Procurámos identificar os doentes com emergências respiratórias que se apresentaram em estado agudo no SU do The Royal Children's Hospital, Melbourne, Austrália, e que necessitaram de uma gestão de emergência no BO. No nosso contexto, a indução por inalação e a intubação com fibra ótica não estão disponíveis por rotina no SU. Estas técnicas são aplicadas no BO. Descrevemos as características dos doentes, o equipamento de anestesia e a técnica, bem como os achados ao nível das vias aéreas.

MÉTODOS

Realizámos um estudo de coorte retrospectivo de todas as emergências respiratórias que se apresentaram no SU do The Royal Children's Hospital e que

Para citar: Simma L, Cincotta D, Sabato S, *et al*. Arch Dis Child 2017;102:809–812.

foram geridas no BO entre 1 de janeiro de 2012 e 30 de junho de 2015. O Royal Children's Hospital é um centro terciário independente especializado em pediatria, com admissões anuais no SU de >85 000. Pesquisaram-se na base de dados do serviço todos os doentes admitidos no nosso hospital através do SU e que necessitaram de uma intervenção urgente no BO. Todos os casos foram revistos pelos investigadores do estudo, tendo sido extraídas as emergências respiratórias. Definimos emergências respiratórias como acontecimentos repentinos ou potencialmente fatais, resultantes em perigo de perda ou de incapacidade de manter uma via aérea adequada.¹⁶ O grupo de investigadores discutiu a inclusão de todos os casos em que se constatassem incertezas quanto à urgência da gestão das vias aéreas.

Recolha de dados

Dados demográficos, peso, data de admissão, categoria na triagem, diagnóstico, gestão das vias aéreas e anestésicos administrados.

Crítérios de inclusão

Transferência do SU para o BO para gestão de emergência das vias aéreas.

Crítérios de exclusão

Diagnóstico de alta não relacionado com as vias aéreas, doentes que necessitaram de intubação para cirurgia sem compromisso respiratório (ex. hemorragia pós-amigdalectomia sem compromisso respiratório, traumatismo sem envolvimento das vias aéreas), ausência de sintomas respiratórios agudos (ex. antecedentes de ingestão/aspiração de corpos estranhos em doente assintomático).

Definições

Tentativa de intubação foi definida como um episódio de laringoscopia. O número de tentativas de intubação foi definido usando o doente como referência, e não o operador da intubação.¹³⁻¹⁷ Acontecimentos adversos foram definidos como uma dessaturação que exigisse intervenção, hipotensão que exigisse intervenção, bradicardia, laringospasmo e vômitos/regurgitação com aspiração, conforme publicado por Bhatt *et al.*¹⁸ Definimos igualmente a intubação imprevista como um acontecimento adverso (ex. edema das vias aéreas após remoção de corpo estranho que exigisse a proteção da via aérea). Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Investigação Humana do The Royal Children's Hospital (DA001-2015-82).

RESULTADOS

Durante o período revisto, houve um total de 292 588 apresentações no SU, 1001 das quais foram transferidas de urgência do SU para o BO. Vinte e duas destas apresentações eram de emergências respiratórias (0,75 em cada 10 000 apresentações no SU). Quarenta e três eram indivíduos do sexo masculino, a mediana de idades era de 18 meses e o peso mediano era de 11 kg (Quadro 1). Seis em 22 (27%) tinham uma comorbidade prévia. Mais de 70 % das apresentações tinham uma categoria na triagem de 1 ou 2 (Escala de Triagem Australiana). Apenas três doentes que necessitaram de gestão das vias aéreas no BO se apresentaram durante a noite (2400-0800), sendo que a maioria se apresentou nos turnos de final de dia (1600-2400). O diagnóstico mais frequente foi a inalação de corpo estranho (9/22, 40,9%).

O Quadro 2 enumera a técnica de anestesia e os agentes de indução. Utilizou-se indução por inalação em 17 (77,3 %) crianças, 2 (9,1%) receberam uma combinação de indução por inalação e intravenosa e 3 (13,6 %) receberam apenas indução intravenosa. Recorreu-se a relaxamento muscular em dois doentes que receberam indução intravenosa, um com hemorragia pós-amigdalectomia e outro com traumatismo facial grave. Utilizou-se suxametonio em ambas as circunstâncias.

O Quadro 3 apresenta o método de intubação e os achados nas vias aéreas. Dos 22 casos identificados, 12 (55%) foram intubados; entre estes, 9 (41 %) recorreram a laringoscopia direta e 3 (14%) utilizaram intubação com broncoscopia de fibra ótica. Apenas num dos nove casos em que se utilizou laringoscopia direta a mesma se revelou difícil (grau 3 de C&L). Num doente com via aérea de grau 2 de C&L utilizou-se uma lâmina McCoy. Não se recorreu a videolaringoscopia.

A taxa de êxito na primeira tentativa foi de 7/9 (83,3%) nos nove doentes intubados com laringoscopia convencional (direta). A

Quadro 1 Características demográficas da população e diagnóstico dos casos

Características demográficas da população (n=21)

Sexo	
Masculino	9 (43%)
Feminino	12 (57%)
Idade	
Média	3,5 anos
Mediana	18 meses
Menos de 18 meses (n)	11
Peso	
Mediana	11 kg
Hora de apresentação	
0800-1600	6
1600-2400	13
0000-0800	3
Comorbidades, n=6 (27 %) uma de cada uma das seguintes:	
Estenose congénita da traqueia	
Malformação linfática oral	
Paralisia cerebral grave	
Síndrome de Noonan	
Reparação de fistula pós-traqueoesofágica	
Bebé nascido prematuro com 28 semanas	
Diagnóstico dos casos (n=22)	
Vias aéreas superiores	
Corpo estranho	4
Abcesso retrofaríngeo	2
Epiglote	1
Malformação linfática	1
Hemorragia pós-amigdalectomia	1
Pau espetado	1
Fraturas faciais múltiplas	1
Edema supraglótico	1
Obstrução transitória das vias aéreas superiores (excluir possibilidade de corpo estranho)	1
Espaço glótico	
Corpo estranho	1
Laringotraqueite (crupe)	1
Subglótico	
Corpo estranho	4
Estenose da traqueia	2
Tecido de granulação	1

segunda tentativa foi bem-sucedida em ambos os casos, após redução do tamanho do tubo endotraqueal. Um doente com síndrome de Noonan e obstrução das vias aéreas dessaturou durante a indução para broncoscopia laringotraqueal de diagnóstico, tendo sido necessária a intubação de emergência e subsequente traqueostomia. Ocorreu a intubação imprevista no BO em dois outros doentes com edema das vias aéreas após remoção de corpo estranho.

Dez (45%) casos não necessitaram de intubação, sete com inalação de corpo estranho, dois com estenose da traqueia submetidos a dilatação e um com exame sob anestesia para excluir a possibilidade de inalação de corpo estranho. Este último era um doente nascido prematuro com 28 semanas que se apresentou com a idade cronológica de 10 meses com obstrução das vias aéreas superiores, com resposta apenas parcial a adrenalina nebulizada e esteroides sistêmicos. Realizou-se uma broncoscopia para excluir a possibilidade de presença de corpo estranho. O otorrinolaringologista removeu quatro corpos estranhos subglóticos utilizando broncoscopia rígida. O otorrinolaringologista removeu um corpo estranho após laringoscopia e broncoscopia sem complicações. O anestesiolista removeu dois dos corpos estranhos nas vias aéreas superiores, utilizando uma pinça Magill, o otorrinolaringologista e o clínico geral retiraram um corpo estranho nas vias aéreas superiores por broncoscopia/esofagoscopia rígida, devido a antecedentes de reparação de fistula traqueoesofágica. O outro corpo estranho nas vias aéreas envolvia língua edematosa que tinha ficado presa na tampa de uma garrafa, sendo que o edema obstruía as narinas.

DISCUSSÃO

Descrevemos as características dos doentes, o equipamento anestésico e a técnicas, bem como os achados nas vias aéreas em

Quadro 2 Técnica de anestesia e agentes de indução

Agentes de indução	n	Relaxante muscular
Apenas inalação	17	
Sevoflurano		
Apenas intravenoso	3	
Propofol, fentanilo, cetamina		+ Suxametônio
Propofol, fentanilo		+ Suxametônio
Propofol		
Combinação inalação/intravenoso	2	
Sevoflurano e midazolam, cetamina		
Óxido nítrico e fentanilo, cetamina		

crianças com emergências respiratórias que se apresentaram em estado agudo no SU e que necessitaram de gestão avançada das vias aéreas. Na sua maioria, os doentes eram jovens e o diagnóstico mais frequente era de inalação de corpo estranho. Na maioria dos casos foi utilizada a indução por inalação, sendo que vários doentes necessitaram de intubação com broncoscópio de fibra ótica.

Para o planeamento da anestesia de rotina, a ASA sugeriu que é necessário tomar quatro decisões:¹⁵ intubação com o doente acordado ou a dormir, ventilação espontânea (VE) ou ablação da VE, técnicas não invasivas ou invasivas de gestão das vias aéreas e laringoscopia direta ou indireta.¹⁹ Durante a gestão de emergências respiratórias, há que tomar estas decisões no contexto da localização do doente, localização do equipamento necessário para aplicar cada técnica e segurança do transporte do doente para junto do equipamento ou vice-versa. Por exemplo, na obstrução crítica das vias aéreas superiores secundária a laringotraqueobronquite (crupe), a técnica e o local mais seguros de intubação poderá ser a utilização de indução por inalação no BO,²⁰ mas esta opção tem de ser equilibrada com o risco do transporte do doente para esse local e a adequabilidade das alternativas disponíveis, por ex. transportar o equipamento necessário até ao doente. Frequentemente, não há uma só técnica ou um só local corretos para a gestão de emergências respiratórias nestas circunstâncias e a técnica e o local escolhidos dependerão muito do doente, da equipa e de fatores relacionados com os sistemas. Uma discussão ponderada entre as equipas do serviço de urgência e de anestesia/BO ajudará a garantir que a gestão das vias aéreas se faz com o pessoal certo, utilizando o equipamento certo, no local certo e no momento certo. Os médicos do serviço de urgência poderão ter um papel a desempenhar no acompanhamento de crianças indispostas até ao BO, para ajudar na sua permanente gestão e ressuscitação, além de poderem assumir funções como, por exemplo, de chefe de equipa. No nosso contexto, toma-se a decisão de transferir a gestão das vias aéreas para o BO se for necessária intubação com o doente acordado, VE ou broncoscopia de fibra ótica para fazer face à emergência respiratória ou caso se preveja a realização de uma laringoscopia difícil.

A intubação é um procedimento pouco frequente no SU pediátrico.¹³ As emergências respiratórias que exijam uma gestão avançada no BO são ainda menos frequentes. Deste modo, os médicos raramente se veem individualmente envolvidos na gestão avançada das vias aéreas nestes doentes. Não é possível manter as competências necessárias para gerir os fatores técnicos e huma-

nos, tanto do operador da intubação como de toda a equipa, apenas através da exposição clínica. A formação multidisciplinar das equipas, baseada em cenários, poderá permitir o treino das competências e da comunicação em ambiente seguro.²¹ Apesar de as emergências respiratórias que exigem uma gestão avançada serem raras, a verdade é que também são previsíveis. Uma preparação antecipada dos sistemas e o planeamento para estas circunstâncias entre os serviços de emergência e de anestesia, através de vias claras de comunicação e escalamento, modelos partilhados de cuidados, acesso rápido a equipamento avançado de gestão das vias aéreas e gestão da ressuscitação e das vias aéreas em equipa poderão melhorar a segurança deste procedimento.²²

LIMITAÇÕES

Dado ser uma série de casos retrospectiva, é possível que estejam em falta casos que cumpriram os critérios de inclusão. As medidas que tomámos para minimizar esta probabilidade foram a identificação e a análise independentes dos casos pelos autores do estudo e a discussão sobre a inclusão de casos pouco claros. É possível que tenhamos negligenciado técnicas avançadas de gestão das vias aéreas realizadas no SU ou na unidade de cuidados intensivos (UCI) pediátricos, em vez do BO. Temos no entanto a perceção de que tal é improvável, já que auditorias anteriores não revelaram intubações no SU que exigissem técnicas avançadas de gestão das vias aéreas¹³ e a análise na base de dados de todas as transferências do SU para a UCI não revelaram casos novos. É possível que um enviesamento no relato tenha influenciado a frequência e a gravidade dos acontecimentos adversos registados no processo clínico e que, por conseguinte, foram relatados neste estudo.

CONCLUSÃO

As técnicas avançadas de gestão das vias aéreas, incluindo indução por inalação e intubação com broncoscópio de fibra ótica, são raramente necessárias, mas previsíveis, na gestão de doentes que se apresentem no SU. As instituições que acompanham crianças deverão preparar antecipadamente o local de gestão destes doentes, e quem a fará, bem como proporcionar o equipamento e a formação necessários aos cuidados a prestar.

Agradecimentos Os autores agradecem aos pais e funcionários do Departamento de Emergência, Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Departamento de Anestesia e Gestão da Dor que estiveram envolvidos no atendimento das crianças relatadas nesta série de casos.

Contribuições EL e LS projetaram o estudo, o LS extraiu e analisou os dados, EL, LS, DC e SS contribuíram para o artigo.

Financiamento Este estudo foi apoiado em parte pelo National Health and Medical Research Council Center of Research Excellence para Medicina de Emergência Pediátrica (GNT1058560), Camberna, Austrália, e pelo Programa de Apoio à Infra-estrutura dos Governos da Victoria, Melbourne, Austrália.

Conflitos de interesses Nada a declarar

Aprovação ética Royal Children's Hospital Human Research Ethics Committee (DA001-2015-82)

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

- Cook TM, Woodall N, Harper L, et al; Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 2: intensive care and emergency departments. *Br J Anaesth* 2011;106:632-42.
- Kerrey BT, Rinderknecht AS, Geis GL, et al. Rapid sequence intubation for pediatric emergency patients: higher frequency of failed attempts and adverse effects found by video review. *Ann Emerg Med* 2012;60:251-9.
- Nishisaki A, Turner DA, Brown CA, et al; National Emergency Airway Registry for Children (NEAR-KIDS) Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. A National Emergency Airway Registry for Children: landscape of tracheal intubation in 15 PICUs. *Crit Care Med* 2013;41:874-85.
- Sagarin MJ, Barton ED, Chng YM, et al; National Emergency Airway Registry Investigators. Airway management by US and Canadian emergency medicine residents: a multicenter analysis of more than 6,000 endotracheal intubation attempts. *Ann Emerg Med* 2005;46:328-36.
- Walls RM, Brown CA, Bair AE, et al; NEAR II Investigators. Emergency airway management: a multi-center report of 8937 emergency department intubations. *J Emerg Med* 2011;41:347-54.
- Tarquinio KM, Howell JD, Montgomery V, et al; National Emergency Airway Registry for Children Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Current medication practice and tracheal intubation safety outcomes from a prospective multicenter observational cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:210-8.
- Bano S, Akhtar S, Zia N, et al. Pediatric endotracheal intubations for airway management in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:1129-31.
- Choi HJ, Je SM, Kim JH, et al; Korean Emergency Airway Registry Investigators. The factors associated with successful pediatric endotracheal intubation on the first attempt in emergency departments: a 13-emergency-department registry study. *Resuscitation* 2012;83:1363-8.
- Sukys GA, Schwartzman C, Reis AG. Evaluation of rapid sequence intubation in the pediatric emergency department. *J Pediatr* 2011;117:343-9.
- Sagarin MJ, Chiang V, Sakles JC, et al; National Emergency Airway Registry (NEAR) Investigators. Rapid sequence intubation for pediatric emergency airway management. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:417-23.
- Oglesby AJ, Graham CA, Beard D, et al. Paediatric intubation in Scottish emergency departments. *Paediatr Anaesth* 2003;13:589-95.
- Mosier JM, Joshi R, Hynes C, et al. The physiologically difficult airway. *West J Emerg Med* 2015;16:1109-17.
- Long E, Sabato S, Bahl PE. Endotracheal intubation in the pediatric emergency department. *Paediatr Anaesth* 2014;24:1204-11.
- Bai W, Golmiza K, Burke C, et al. Evaluation of emergency pediatric tracheal intubation by pediatric anesthesiologists on inpatient units and the emergency department. *Paediatr Anaesth* 2016;26:384-91.
- Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al; American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology* 2013;118:251-70.
- AARC clinical practice guideline management of airway emergencies. *Respir Care* 1995;40:749-60.
- Kerrey BT, Rinderknecht AS, Geis GL, et al. Rapid sequence intubation for pediatric emergency patients: higher frequency of failed attempts and adverse effects found by video review. *Ann Emerg Med* 2012;60:251-9.
- Bhatt M, Kennedy RM, Osmond MH, et al; Consensus Panel on Sedation Research of Pediatric Emergency Research Canada (PERC) and the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Consensus-based recommendations for standardizing terminology and reporting adverse events for emergency department procedural sedation and analgesia in children. *Ann Emerg Med* 2009;53:426-35.
- Wong P, Wong J, Mok M. Anesthetic management of acute airway obstruction. *Singapore Med J* 2016;57:110-7.
- Law JA, Broemling N, Cooper RM, et al; Canadian Airway Focus Group. The difficult airway with recommendations for management—part 2—the anticipated difficult airway. *Can J Anaesth* 2013;60:1119-38.
- Kennedy CC, Cannon EK, Warner DO, et al. Advanced airway management simulation training in medical education: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014;42:169-78.
- Weiss M, Engelhardt T. Proposal for the management of the unexpected difficult pediatric airway. *Paediatr Anaesth* 2010;20:454-64.

Quadro 3 Métodos de intubação e graus de Cormack e Lehane das vias aéreas

	Êxito na primeira tentativa	
Total de intubações	12	10/12 (83,3%)
Laringoscopia direta	9	7/9 (77,8%)
Intubação com fibra ótica	3	3/3 (100%)
Videolaringoscopia	0	N/A
Não foi intubado*	10	
Registado o grau das vias aéreas†	9	
Grau 1	6	Grau 3 1
Grau 2	2	Grau 4 0

*Remoção de corpo estranho, dilatação da estenose, etc.

†Grau das vias aéreas indicado apenas para a laringoscopia direta.

N/A, não aplicável.

ARTIGO ORIGINAL

Efeito da aspergilose broncopulmonar alérgica no FEV₁ em crianças e adolescentes com fibrose quística: uma análise do Registo Europeu de Fibrose Quística

Athanasios G Kaditis,¹ Michael Miligkos,^{1,2} Anna Bossi,³ Carla Colombo,⁴ Elpis Hatzigorou,⁵ Nataliya Kashirskaya,⁶ Isabelle de Monestrol,⁷ Muriel Thomas⁸ Meir Mei-Zahav,⁹ George Chrousos,¹⁰ Anna Zolin³

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311132>).

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

Correspondência para

Dr Athanasios G Kaditis, First Department of Paediatrics, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine and Aghia Sophia Children's Hospital, Thivon and Papadiamantopoulou St, Athens 115.27, Greece; kaditia@hotmail.com

Recebido a 29 de abril de 2016
Revisto a 27 de fevereiro de 2017
Aceite a 2 de março de 2017
Publicado primeiro online a 21 de março de 2017

RESUMO

Contexto Avaliar o efeito da aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) na percentagem de FEV₁ prevista em crianças e adolescentes com fibrose quística.

Desenho Análise de dados longitudinal (2008-2010).

Contexto Doentes participantes do Registo Europeu de Fibrose Quística.

Participantes 3350 doentes dos 6 aos 17 anos.

Principal medida de evolução clínica A percentagem do FEV₁ prevista foi a principal medida de evolução clínica (uma medida por ano, por criança). Para descrever o efeito da ABPA (variável explicativa principal) sobre o FEV₁, controlando em simultâneo outros fatores de prognóstico, aplicou-se um modelo de regressão linear de efeitos mistos.

Resultados Em 2008, a percentagem média (±DP) do FEV₁ prevista era de 78,6 (±20,6) em doentes com ABPA (n=346) e 88 (±19,8) em doentes sem ABPA (n=2806). Depois de considerar outras variáveis, o FEV₁ em indivíduos com ABPA na admissão do estudo era 1,47 pontos percentuais inferior ao FEV₁ em doentes de idade similar sem ABPA (p=0,003). Não se observou um declínio do FEV₁ associado à ABPA ao longo dos anos de estudo subsequentes, uma vez que a interação da ABPA com a idade não foi significativa (p>0,05). Para os doentes com 11,82 anos de idade (média de idades da população), um índice de massa corporal insuficiente teve o maior impacto no FEV₁ em 2008, seguido de genótipo de alto risco (duas mutações graves), sexo feminino, diabetes mellitus, infeção crónica por *Pseudomonas aeruginosa* e ABPA, por ordem descendente de tamanho de efeito.

Conclusões Conclusões. Ao contrário da crença comum na prática clínica de que a ABPA tem um forte impacto na função pulmonar, concluiu-se que a diferença no FEV₁ entre doentes jovens com e sem a complicação era modesta quando se considerava o efeito de outros fatores de prognóstico.

INTRODUÇÃO

A gravidade da doença de hipersensibilidade pulmonar associada a *Aspergillus* em doentes com fibrose quística (FQ) poderá variar entre a simples hipersensibilidade a antígenos de *Aspergillus fumigatus* clinicamente expressos com sintomas de asma e bronquite aspergilar até à aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).¹⁻³ Estudos baseados em biópsia e broncoscópicos sugeriram que a patogénese da ABPA incorpora a presença de rolhões mucosos brônquicos contendo hifas fúngicas e células inflamatórias, como eosinófilos.⁴⁻⁶ A formação de rolhões mucosos bronquiolares distais, bronquiolite exsudativa, infiltrados inflamatórios

O que já se sabe sobre este tema?

- A aspergilose broncopulmonar alérgica é uma complicação da fibrose quística.
- Tem um impacto potencialmente grave na função pulmonar em doentes jovens, apesar de tratamento adequado.

O que este estudo vem acrescentar?

A diferença na percentagem do FEV₁ prevista em doentes jovens, com e sem a complicação, é modesta quando se considera o efeito de outros fatores adversos.

peribronquiolares crónicos e *foci* associados de pneumonia são outras características histológicas da doença.⁴⁻⁶

Na prática clínica quotidiana, estas anomalias histológicas não são evidentes e a ABPA é diagnosticada em doentes com FQ quando existe deterioração clínica subaguda, a par de níveis séricos elevados de IgE total, IgE específica sérica positiva e IgG contra antígenos de *A. fumigatus*, ou achados radiográficos característicos.⁷ Dado que a obstrução das vias aéreas com rolhões inflamatórios e miceliais é a marca característica da ABPA, poderá ocorrer um declínio progressivo da função do fluxo expiratório em doentes jovens com FQ que estejam afetados por esta complicação.

É crença clínica comum que a ABPA tem um impacto grave na função pulmonar.⁸ Por conseguinte, a finalidade do presente estudo foi a de avaliar o efeito da ABPA na percentagem do FEV₁ prevista ao longo de um período de 3 anos em crianças e adolescentes registados no Registo Europeu de Fibrose Quística (European Cystic Fibrosis Society Patient Registry, ECFSPR). Formulou-se a hipótese de que a ABPA tem um efeito negativo significativo na percentagem do FEV₁ prevista, conforme medida aquando da admissão no estudo (ano 1) e também no respetivo declínio ao longo dos anos seguintes (anos 2 e 3), depois de se considerar o impacto de outros fatores clínicos que se sabe também influenciarem a função pulmonar em doentes com FQ.

DOENTES E MÉTODOS

Doentes incluídos e definições de variáveis

O ECFSPR recolhe dados demográficos e clínicos de doentes com FQ da Europa e países vizinhos que (ou cujos pais ou tutores legais) tenham fornecido consentimento informado. Os doentes são avaliados pelo menos a cada 3 meses e quando ocorre

Para citar: Kaditis AG, Miligkos M, Bossi A, et al. Arch Dis Child 2017;102:742-747.

deterioração clínica.^{9,10} O ficheiro suplementar *online* 1 (secção Doentes e Métodos) fornece mais informações sobre os métodos de recolha de dados clínicos para o ECFSPR.

O presente estudo representa uma análise longitudinal dos dados. Foram analisados em 2008 os dados do ECFSPR relativos aos anos 2008-2010 de todos os doentes dos 6 aos 17 anos que tinham disponível uma medição espirométrica para pelo menos um destes anos. Foram excluídos os doentes com história de transplante pulmonar. Quinze países contribuíram com dados para o registo neste período (Áustria, Bélgica, República Checa, França, Grécia, Israel, Letónia, Holanda, Portugal, Sérvia, Eslovénia, Espanha, Suécia, Suíça e Reino Unido).⁹⁻¹¹

A definição de ABPA proposta pelo ECFSPR inclui os seguintes critérios: (1) deterioração clínica aguda ou subaguda (tosse, sibilância, intolerância ao exercício, asma induzida por exercício, alteração da função pulmonar ou aumento da produção de expectoração) não atribuível a outra etiologia; (2) IgE total >500 UI/ml; (3) teste cutâneo por picada positivo para antígeno de *Aspergillus* (>3 mm) ou IgE específica positiva para *A. fumigatus*; e (4) precipitinas para *A. fumigatus*, demonstração *in vitro* de anticorpos IgG anti-*A. fumigatus* ou anomalias novas/recentes na radiografia ao tórax (infiltrados ou rolhões mucosos) ou alterações características na TC ao tórax que não se resolveram com antibióticos e fisioterapia padrão.^{7,9,10} As alterações características na TC ao tórax incluem bronquiectasias centrais e rolhões mucosos com elevada atenuação.⁷ O relato para os doentes de França incluídos no registo indicava-os como não tendo ou não tendo «aspergilose», ou seja, ABPA ou outras entidades relevantes para as quais tenha sido fornecido tratamento.^{9,10,12}

Espirometria

Realizou-se a espirometria de acordo com as *guidelines* da Sociedade Torácica Americana/Sociedade Respiratória Europeia.¹³ Para cada ano e cada doente, arquivou-se a medição em litros do valor previsto de percentagem do FEV₁ mais elevado (referências locais), com três exceções. Mais especificamente, foi fornecido o último valor do FEV₁ para cada ano, para os doentes franceses; para os doentes alemães foi registado o valor mais próximo da data de aniversário do doente e, para os doentes do Reino Unido e da Suécia, foi fornecida a medição durante a avaliação anual. Foi fornecida apenas uma medição do FEV₁ para cada doente e para cada ano. Para fins do ECFSPR, procedeu-se ao cálculo dos valores previstos de percentagem do FEV₁ utilizando as equações de previsão de Wang *et al* para crianças do sexo masculino dos 6 aos 17 anos e para crianças do sexo feminino dos 6 aos 15 anos.¹⁴ Para os doentes do sexo masculino com ≥18 anos e do sexo feminino com ≥16 anos, foram aplicados os valores referência publicados por Hankinson *et al*.¹⁵

Medidas primárias de evolução e variáveis explanatórias

A percentagem do FEV₁ prevista foi a medida primária de evolução clínica do estudo e o diagnóstico de ABPA foi a variável explanatória primária. Foram incluídas na análise outras variáveis explanatórias que, em estudos anteriores, demonstraram produzir efeitos desfavoráveis estatisticamente significativos e clinicamente relevantes nos valores previstos de percentagem do FEV₁ (fatores de prognóstico adversos).¹⁶⁻¹⁸ Estas variáveis são idade, sexo (feminino vs. masculino), genótipo (alto risco vs. baixo risco), *score z* do índice de massa corporal (IMC) (insuficiente vs. normal ou superior ao normal), uso de enzimas pancreáticas (sim vs. não), *diabetes mellitus* relacionada com FQ que exija insulina diária (sim vs. não) e infeção crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (sim vs. não). Para obter mais informações sobre as variáveis explanatórias, consulte o material suplementar *online*.

Análise dos dados

Os dados longitudinais resultam da recolha de múltiplas observações no mesmo indivíduo ao longo do tempo e estas medições estarão provavelmente correlacionadas. Por conseguinte, para descrever o efeito da ABPA nos valores previstos de percentagem do FEV₁ no

ano de admissão (2008) e o seu declínio subsequente no período de estudo subsequente, controlando ao mesmo tempo outras variáveis, aplicou-se um modelo de regressão linear de efeitos mistos com uma ordenada na origem aleatória e um declive aleatório.^{19,20} A inspeção visual de dados descritivos gráficos dos relatórios anuais do ECFSPR revela que uma linha reta é uma aproximação aceitável da relação entre a percentagem do FEV₁ prevista e a idade 6-19 anos.^{9,10}

Para ajustar o modelo final, recorreu-se a uma abordagem retrógrada. Em casa passo do processo retrógrado, eliminava-se do modelo a variável menos significativa (i.e. com o maior valor de *p*) e o modelo era novamente aplicado com as restantes variáveis. O material suplementar *online* inclui uma descrição pormenorizada do modelo de regressão linear de efeitos mistos. No nosso conjunto de dados, havia duas variáveis que denotavam a noção de tempo: a variável contínua «IDADE» e a variável discreta «ANO» (i.e. 2008, 2009, 2010). A variável «IDADE» foi preferida face à variável «ANO», dado que esta última é a menos útil do ponto de vista analítico, não identifica a idade do indivíduo em cada ocasião nem captura a distância cronológica entre ocasiões. Por conseguinte, a variação na «IDADE» representa a variação ao longo do tempo, limitada ao intervalo de idades incluído na amostra de doentes. Por outras palavras, uma redução anual do valor previsto de percentagem do FEV₁ poderá ser interpretada como uma redução de 1 ano no FEV₁ no intervalo de idades da amostra de doentes.

Para proporcionar uma estimativa significativa e interpretável da ordenada na origem, utilizou-se a idade centrada de cada doente em cada ponto temporal como variável temporal (idade centrada = idade efetiva – média de idades da população). Consequentemente, a ordenada na origem do modelo corresponde ao valor previsto de percentagem do FEV₁ de um doente cuja idade seja igual à média de idades de todos os participantes, desde que todas as outras variáveis explanatórias sejam iguais ao nível de baixo risco.

No modelo de análise de regressão final, a estimativa para cada variável explanatória significativa (fator de prognóstico adverso para a função pulmonar) reflete a queda da percentagem prevista do FEV₁, a qual está relacionada com a variável específica (material suplementar *online*, equação 1). A estimativa para cada interação significativa entre uma variável explanatória e a idade indica a variação adicional na percentagem do FEV₁ prevista que pode ser atribuída à variável específica de cada ano (material suplementar *online*, equação 1).

A análise estatística foi efetuada com o *software* SAS V.9.2. O presente projeto de análise de dados longitudinais foi revisto pelas Comissões Científicas e de Direção do ECFSPR e foram fornecidos dados de doentes anónimos para análise (data de aprovação: 6/11/2014). As condições de utilização dos dados fornecidos regem-se pela lei dinamarquesa.

RESULTADOS

Características dos participantes

Um total de 6206 doentes cumpria os critérios de inclusão (Figura 1). Das 6206 crianças e adolescentes que cumpriam os critérios de inclusão, 3350 (54%) indivíduos não tinham dados em falta para nenhuma das variáveis explanatórias e foi possível incluí-los no modelo de regressão linear de efeitos mistos final. O material suplementar *online* inclui informações sobre os doentes excluídos. Nos restantes 3350 doentes com dados completos, a prevalência de ABPA foi de 11 % (IC 95%, 9,9% a 12,1%) em 2008, 13,2% (IC 95%, 12 % a 14,4 %) em 2009 e 13,6% (IC 95%, 12,4% a 14,8%) em 2010.

Dos 3350 participantes, foram registadas medições anuais do FEV₁ para 2983 doentes, duas medições anuais para 282 doentes e apenas uma medição anual para 85 doentes. Mais especificamente, 2008 foi o ano de admissão o estudo de 3152 participantes, 2009 foi o ano de admissão de 130 participantes e 2010 o de 68 participantes. Cinco países contribuíram com dados sobre 85,5% dos 3152 participantes em 2008 (n=2696). Nestes cinco países, a prevalência de ABPA variava entre 8,8% e 14,5% (material suplementar *online*, Quadro 2).

O Quadro 1 apresenta um resumo das estatísticas sobre características demográficas, potenciais preditores adversos da

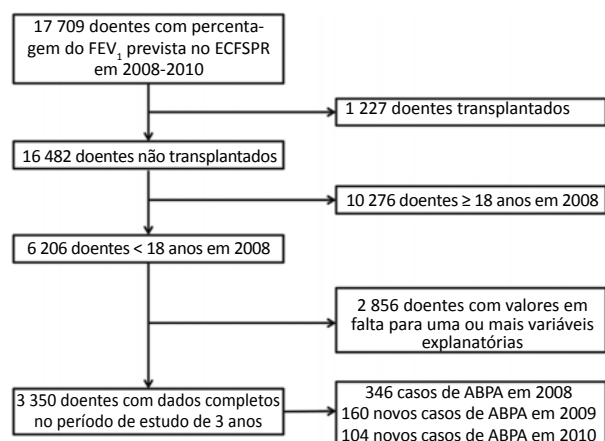


Figura 1 Participantes no ECFSPR cujos dados foram incluídos no modelo de regressão linear de efeitos mistos final. ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; ECFSPR, Registo Europeu de Fibrose Quística (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*); FEV₁, volume expiratório forçado no 1.º segundo

função pulmonar e valores previstos de percentagem do FEV₁ no ano de admissão para crianças e adolescentes com e sem ABPA. Dos 3350 doentes, 2740 (81,8 %) não tinham um diagnóstico de ABPA e 610 (18,2 %) tinham um diagnóstico de ABPA num dos três anos de estudo. Havia 346 casos de ABPA em 2008, e 160 e 104 casos novos em 2009 e 2010, respetivamente.

Efeito da ABPA nos valores previstos de percentagem do FEV₁ ajustado para outras variáveis explanatórias

Os resultados do modelo, incluindo todas as variáveis explanatórias, encontram-se resumidos no Quadro 2. No ano de admissão, a ABPA teve um efeito negativo significativo na percentagem do FEV₁ prevista após ajuste para outras variáveis explanatórias ($p=0,009$). Não se observou um declínio significativo do FEV₁ associado à ABPA para cada ano de estudo subsequente (2009 e 2010), dado que a sua interação com a idade não foi significativa ($p=0,884$).

Durante o processo de eliminação retrógrada de variáveis não significativas para ajuste do modelo de regressão linear de efeitos mistos final, a interação da diabetes relacionada com FQ com a idade, que era significativa no modelo completo ($p=0,039$; Quadro 2), tornou-se não significativa ($p=0,056$; material suplementar apenas *online*, Quadro 4), pelo que foi eliminada do modelo final (Quadro 3). Pelo contrário, a interação do genótipo de alto risco com a idade, que era não significativa no modelo completo ($p=0,056$; Quadro 2), tornou-se significativa durante o processo de eliminação, pelo que foi incluída no modelo final ($p=0,035$; Quadro 3).

Quando foram retiradas as variáveis não significativas, o efeito negativo significativo da ABPA na percentagem do FEV₁ prevista manteve-se ($p=0,003$) (Quadro 3). No ano de admissão, a percentagem do FEV₁ prevista em indivíduos com ABPA

Quadro 2 Estimativas de parâmetros do modelo de regressão linear de efeitos mistos completo que descrevem as associações entre a percentagem do FEV₁ prevista e a ABPA, todas as outras variáveis explanatórias e todas as interações bidirecionais entre a idade e cada variável explanatória

	Estimativa de parâmetro	Erro padrão	IC 95 %	Valor de p
Ordenada na origem	97,03	1,46	94,16 a 99,90	<0,001
ABPA	-1,47	0,56	-2,57 a -0,36	0,009
Idade	-0,50	0,36	-1,20 a 0,21	0,170
Sexo feminino	-4,08	0,59	-5,24 a -2,92	<0,001
Genótipo de alto risco	-5,58	1,62	-8,76 a -2,39	<0,001
Score z de IMC insuficiente	-7,78	0,71	-9,18 a -6,38	<0,001
Uso de enzimas pancreáticas	-0,94	1,03	-2,97 a 1,09	0,365
Diabetes relacionada com FQ	-2,07	1,02	-4,08 a -0,06	0,043
Infeção crónica por <i>P. aeruginosa</i>	-3,12	0,46	-4,03 a -2,22	<0,001
ABPA* idade	-0,02	0,15	-0,32 a 0,27	0,884
Sexo feminino* idade	-0,47	0,15	-0,77 a -0,18	0,001
Genótipo de alto risco* idade	-0,76	0,40	-1,53 a 0,02	0,056
Score z de IMC insuficiente* idade	-0,37	0,17	-0,71 a -0,03	0,033
Uso de enzimas pancreáticas* idade	0,02	0,27	-0,51 a 0,56	0,931
Diabetes relacionada com FQ* idade	-0,49	0,23	-0,95 a -0,03	0,039
Infeção crónica por <i>P. aeruginosa</i> * idade	-0,27	0,12	-0,49 a -0,04	0,022

* Indica a interação entre duas variáveis.

ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; IMC, índice de massa corporal; FQ, fibrose quística; FEV₁, volume expiratório forçado no 1.º segundo

era de 1,47 pontos percentuais abaixo do FEV₁ em indivíduos sem ABPA, depois de contabilizar todos os restantes fatores de prognóstico adversos (Quadro 3 e material suplementar apenas *online*, Resultados, equações 1 e 2). Esta diferença entre os dois grupos (ABPA vs. sem ABPA) permaneceu constante ao longo dos anos seguintes, ou seja, não se registou mais nenhum declínio do FEV₁ relacionado com a ABPA (Figura 2).

Quando foram considerados os diversos preditores adversos da função pulmonar significativos para doentes com 11,82 anos de idade (média de idades da população), um IMC insuficiente foi o que teve o maior impacto na função pulmonar no ano de admissão, seguido do genótipo de alto risco, sexo feminino, diabetes mellitus relacionada com FQ, infeção crónica por *P. aeruginosa* e ABPA, por ordem descendente de tamanho do efeito (Quadro 3 e Figura 2). A ABPA foi a que produziu o efeito mais reduzido no FEV₁ entre todas as restantes variáveis explanatórias significativas. O declínio significativo adicional do FEV₁ após o ano de admissão poderá ser atribuído, por ordem descendente de tamanho do efeito, ao genótipo de alto risco, ao sexo feminino, a um score z de IMC insuficiente e a infeção crónica por *P. aeruginosa*, como indicam as suas interações significativas com a idade (Quadro 3).

DISCUSSÃO

A presente análise de dados longitudinais de 3 anos do ECFSPR demonstrou uma diferença modesta no FEV₁ entre crianças ou adolescentes com e sem ABPA, que se calcula em 1,47 pontos percentuais após o ajuste para outros fatores de prognóstico adversos. Ao longo do período do estudo, não foi identificado nenhum efeito significativo da ABPA no declínio anual do FEV₁. Uma vez que foi demonstrado um défice apenas estático, e não progressivo, da função pulmonar relacionado com a ABPA, especulamos que a maioria dos participantes com um diagnóstico de ABPA na admissão no estudo tinha desenvolvido a complicação e o défice da função pulmonar associado antes do ano de admissão (2008). O número de doentes incluídos no presente estudo foi adequado para detetar uma diferença reduzida, mas estatisticamente significativa, no FEV₁ aquando da admissão no estudo. Contudo, o período de seguimento algo reduzido poderá ter limitado a probabilidade de demonstrar um declínio progressivo significativo no FEV₁ associado à ABPA.

O impacto significativo da ABPA na função pulmonar no início do estudo, sem qualquer efeito na taxa anual de declínio do FEV₁ durante o período do estudo, está em sintonia com uma análise de dados longitudinais de 5 anos (1993-1997) de crianças e adultos

Quadro 1 Resumo das estatísticas para características demográficas, fatores que afetam possivelmente a função pulmonar e valores previstos de percentagem do FEV₁ em crianças sem e com ABPA no ano de admissão 2008

	Indivíduos sem ABPA em 2008 (n=2806)	Indivíduos com ABPA em 2008 (n=346)
Idade (anos)	11,7±3,3	12,8±3,2
Sexo feminino (%)	1338 (47,7)	171 (49,4)
Genótipo de alto risco (%)	2673 (95,3)	336 (97,1)
Indivíduos com score z de IMC insuficiente (%)	151 (5,4)	29 (8,4)
Uso de enzimas pancreáticas (%)	2637 (94,0)	328 (97,3)
Diabetes relacionada com FQ (%)	120 (4,3)	33 (9,5)
Infeção crónica por <i>P. aeruginosa</i> (%)	496 (17,7)	85 (24,6)
FEV ₁ , percentual previsto	88±19,8	78,6±20,6

As variáveis contínuas são expressas em média±DP.

ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; IMC, índice de massa corporal; FQ, fibrose quística; FEV₁, volume expiratório forçado no 1.º segundo

Quadro 3 Estimativas de parâmetros do modelo de regressão linear de efeitos mistos final que descrevem as associações entre a percentagem do FEV₁ prevista e a ABPA, todas as outras variáveis explanatórias e as interações bidirecionais entre a idade e outras variáveis explanatórias

	Estimativa de parâmetro	Erro padrão	IC 95 %	Valor de p
Ordenada na origem	96,72	1,43	93,93 a 99,53	<0,001
ABPA	-1,47	0,50	-2,45 a -0,49	0,003
Idade	-0,52	0,35	-1,20 a 0,16	0,137
Sexo feminino	-4,07	0,59	-5,22 a -2,91	<0,001
Genótipo de alto risco	-6,19	1,44	-9,01 a -3,37	<0,001
Score z de IMC insuficiente	-7,71	0,71	-9,12 a -6,32	<0,001
Diabetes relacionada com FQ	-3,65	0,70	-5,04 a -2,27	<0,001
Infeção crónica por <i>P. aeruginosa</i>	-3,01	0,46	-3,91 a -2,12	<0,001
Sexo feminino* idade	-0,48	0,15	-0,77 a -0,19	0,001
Genótipo de alto risco* idade	-0,74	0,35	-1,42 a -0,05	0,035
Score z de IMC insuficiente* idade	-0,34	0,17	-0,68 a -0,01	0,046
Infeção crónica por <i>P. aeruginosa</i> * idade	-0,27	0,11	-0,49 a -0,04	0,020

*Indica a interação entre duas variáveis.

ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; IMC, índice de massa corporal; FQ, fibrose quística; FEV₁, volume expiratório forçado no 1.º segundo

com FQ que participaram no Registo Epidemiológico Europeu de Fibrose Quística por Mastella *et al.*⁸ Estes investigadores relataram uma redução consideravelmente superior da percentagem do FEV₁ prevista aquando da admissão no estudo comparativamente com a redução demonstrada no estudo atual (-10 pontos percentuais vs. -1,47 pontos percentuais, respetivamente). Contudo, na sua análise, não foram considerados os efeitos adversos de outras variáveis clínicas, como gravidade do genótipo, sexo feminino ou infeção crónica por *P. aeruginosa*.⁸ De modo similar, nesta coorte observou-se uma diferença na FEV₁ médio de cerca de 9 pontos percentuais entre os doentes com e sem ABPA no ano de admissão, mas esta grande diferença diminuiu para menos de 2 pontos percentuais ao considerar o efeito de todos os outros fatores de prognóstico adversos coexistentes.

A diferença no FEV₁ entre crianças ou adolescentes com e sem ABPA no início do estudo é modesta comparativamente com o impacto desfavorável de outros fatores de prognóstico, como IMC insuficiente, genótipo de alto risco e infeção crónica por *P. aeruginosa* (Figura 2). A magnitude de redução da função pulmonar não corrobora a crença comum de que a ABPA tem um impacto potencialmente grave na função pulmonar.²¹ Interpretações plausíveis da pequena diferença identificada no FEV₁: (1) potencial erro de classificação dos doentes como ABPA ou não ABPA devido a mau desempenho dos critérios de diagnóstico atualmente aceites; (2) erro de diagnóstico da ABPA nos doentes com declínio grave

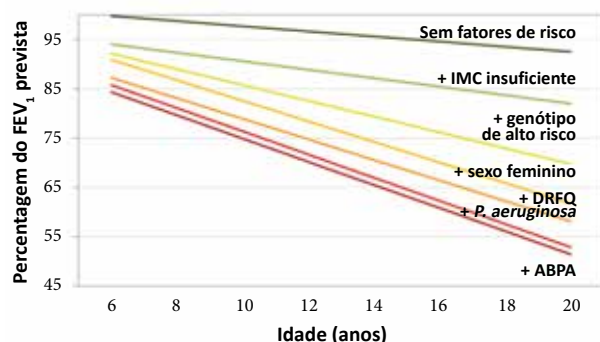


Figura 2 Declínio calculado da percentagem do FEV₁ prevista nas várias idades nos subgrupos de doentes, com número crescente de preditores adversos da função pulmonar. Aquando da admissão no estudo, IMC insuficiente, genótipo de alto risco e sexo feminino tiveram o maior impacto negativo na função pulmonar, ao passo que a ABPA teve o efeito mais reduzido. As linhas foram desenhadas usando as equações de regressão do Quadro 3, material suplementar apenas online. ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; DRFQ, diabetes mellitus relacionada com fibrose quística; IMC, score z do índice de massa corporal; FEV₁, volume expiratório forçado no 1.º segundo

da função pulmonar devido a outras causas que, incidentalmente, também são sensíveis aos antígenos de *A. fumigatus*; (3) sensibilidade inadequada do FEV₁ como medida substituta dos efeitos da ABPA na função pulmonar; e (4) tratamento bem-sucedido da ABPA em centros de FQ participantes no ECFSPR.

Não é claro se os critérios clínicos atualmente utilizados permitem que os médicos distingam adequadamente a ABPA de outras doenças de hipersensibilidade pulmonar associadas a *A. fumigatus* e que reconheçam o seu impacto potencialmente diferencial na função pulmonar e na resposta ao tratamento.²²⁻²³ Por exemplo, num estudo longitudinal de 12 anos sobre sensibilização ao *Aspergillus* em doentes com FQ, a maior concentração sérica de IgE diminuiu e o teste cutâneo imediato positivo, a IgE específica, a IgG ou as precipitinas anti-*A. fumigatus* tornaram-se negativos em 18 %-64 % dos casos, sem administração de corticosteroides sistémicos durante o período do estudo.²⁴ Além do mais, mesmo os doentes sensibilizados para *A. fumigatus* apresentam um maior declínio da função pulmonar do que aqueles sem sensibilização, e fatores como o uso contínuo de corticosteroides inalados poderão afetar o risco de sensibilização a ou de colonização crónica com *A. fumigatus*.^{3,25,26}

No presente estudo de coorte, foram aplicados os critérios de diagnóstico propostos no Painel de Consenso da *Cystic Fibrosis Foundation* e uma concentração sérica de IgE total >500 UI/ml é um deles.⁷ Há que referir que o rácio de variação da concentração de IgE poderá ser mais relevante para o diagnóstico da ABPA do que a concentração de IgE absoluta. Num estudo de coorte retrospectivo sobre crianças que frequentavam uma clínica de FQ terciária, em vários doentes que cumpriam muitos critérios de diagnóstico para a ABPA e que responderam ao tratamento com corticosteroides sistémicos, as concentrações de IgE total quadruplicaram entre consultas na clínica.²⁷

Foram encetados esforços no sentido de apresentar um novo sistema de classificação da colonização por *A. fumigatus* e da hipersensibilidade ao fungo além da ABPA, incorporando dois novos métodos de deteção do *Aspergillus*, ou sejam, galactomanano na expetoração e PCR em tempo real.^{3,28} Além do mais, uma série de biomarcadores que não a IgE total, a IgE específica e a IgG para *A. fumigatus* poderão permitir uma identificação precoce de doentes em risco de desenvolverem ABPA, o reconhecimento de exacerbações da ABPA e a monitorização da resposta ao tratamento.²⁹ Esses biomarcadores são a IgE específica dos antígenos de *A. fumigatus* recombinantes, as concentrações séricas das quimiocinas associadas a Th2 CCL17/TARC e o ensaio de libertação de basófilos (aumento da expressão do CD203c).

Uma especulação alternativa para a diminuta redução do FEV₁ atribuída à ABPA poderá ser que, na prática clínica quotidiana, a função pulmonar reduzida e o diagnóstico de ABPA coexistem simplesmente sem a presença de uma ligação etiológica.⁸ Os doentes com fatores clínicos de prognóstico adversos, como peso corporal desfavorável, infeção crónica por *P. aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*, hemoptise ou pneumotórax maciços e uma reduzida função pulmonar poderão estar simultaneamente sensibilizados aos antígenos de *A. fumigatus*.⁸ Além disso, a infeção por micobactérias não tuberculosas e *Nocardia* estão associadas a um diagnóstico de ABPA.^{30,31} Nestes indivíduos com doença grave, a ABPA poderá ser sobrediagnosticada quando os sintomas respiratórios e a deterioração da função pulmonar subsequente não respondem a intervenções terapêuticas padrão, como fisioterapia torácica, alfa dornase nebulizada e antibióticos intravenosos.^{7,27} Quando se aplica o ajuste estatístico para outros fatores de prognóstico adversos, a diferença na função pulmonar entre doentes com e sem ABPA desvanece.

Adicionalmente, o FEV₁ poderá não representar um índice adequadamente sensível para medir as consequências adversas da ABPA na função do fluxo expiratório e é concebível que outros parâmetros, como a capacidade residual funcional ou o índice de clearance pulmonar, sejam medidas de evolução clínica mais adequadas.³² Não existe consenso na literatura publicada acerca da

melhor medida substituta para monitorizar a atividade da ABPA em doentes com FQ.³³ Além do mais, não é claro se a eficácia das intervenções de tratamento deverá ser avaliada à luz de alterações nos sintomas clínicos, medições em série da função pulmonar, concentrações séricas de IgE total ou biomarcadores mais recentes como as concentrações séricas de CCL17/TARC.

Por último, mas não menos importante, a reduzida diferença do FEV₁ entre crianças com e sem ABPA poderia refletir o tratamento bem-sucedido da complicação em centros de FQ participantes do ECFSPR. A administração de corticosteroides e antifúngicos sistêmicos é o princípio de base de tratamento, a par do uso auxiliar de anticorpos monoclonais anti-IgE em casos de resistência a esteroides ou dependência de esteroides.^{34,35} Ainda assim, o ECFSPR não tem registada nenhuma informação sobre a utilização de corticosteroides ou antifúngicos, pelo que não é possível avaliar o efeito do tratamento da ABPA sobre a função pulmonar.

Uma das vantagens mais importantes dos modelos mistos é a capacidade de utilizar covariáveis dependentes do tempo. A nossa análise permitiu incluir doentes que desenvolveram ABPA em qualquer ponto temporal ao longo do período de observação. Por conseguinte, foram analisados os doentes com qualquer combinação possível de estado de ABPA durante os três anos de estudo. Com base na inspeção visual dos dados e em conhecimentos clínicos prévios, permitimos no modelo de regressão uma ordenada de origem aleatória e um declive aleatório, ou seja, cada criança podia ter uma medição inicial do FEV₁ diferente e uma trajetória diferente de variação da função pulmonar ao longo dos anos do estudo. Pressupusemos igualmente que todas as trajetórias individuais de variação do FEV₁ podem ser expressas através de uma forma algébrica comum.

A análise dos dados de registo recolhidos de centros de FQ de diferentes países encerra algumas limitações inerentes. Por exemplo, na designação «ABPA» os centros franceses incluíram, não só casos de ABPA, mas também outras doenças relacionadas com o *Aspergillus*, desde que os doentes tivessem recebido tratamento. Todavia, a prevalência relatada de ABPA nos centros de FQ franceses foi tão elevada como noutros países que utilizaram uma definição estrita de ABPA. Por exemplo, no Relatório Anual de Dados do ECFSPR de 2010, a prevalência de ABPA em crianças e adultos era de 9,1% no Reino Unido, 9,3% na República Eslovaca, 11,3% na Suíça e 12,4% em França.¹⁰ Uma vez que a prevalência de ABPA nos cinco países que contribuíram com dados sobre a maioria dos doentes deste relatório variava dentro de um intervalo estreito, no modelo de regressão selecionado a frequência de ABPA foi considerada constante de país para país.

Tanto o ECFSPR como a *Cystic Fibrosis Foundation* utilizaram as equações de Wang *et al* e Hankinson *et al* para calcular os valores previstos de percentagem do FEV₁ nos respetivos Relatórios Anuais de 2008-2010.^{14,15,36,37} Em 2012, a *Global Lung Initiative* (GLI) da Sociedade Respiratória Europeia publicou equações de referência para a função pulmonar com base em dados obtidos de indivíduos não fumadores saudáveis de todo o mundo, dos 3 aos 95 anos de idade.³⁸ Embora as equações de referência da GLI tenham sido utilizadas recentemente em Relatórios Anuais, os resultados do FEV₁ continuam a ser resumidos sob a forma de valores percentuais previstos e não como *scores z* ou percentis.³⁷

Em conclusão, a análise dos dados de uma coorte de 3 anos com crianças e adolescentes com FQ que participavam no ECFSPR revelou uma diferença modesta no FEV₁ entre doentes com e sem ABPA aquando da admissão no estudo, quando se considerou o impacto de outros fatores de prognóstico adversos de relevância. Além do mais, não foi identificado um efeito significativo da ABPA sobre o declínio anual do FEV₁. Reconhecendo as limitações de uma análise baseada em dados de registo, sugerimos que estes achados possam ser atribuídos a uma gestão bem-sucedida da ABPA nos centros de FQ participantes, a uma sensibilidade inadequada dos critérios de diagnóstico atuais da ABPA ou, em alternativa, à possibilidade de o FEV₁ não constituir um índice adequado de monitorização do impacto da complicação sobre a função do fluxo expiratório. Os

estudos prospetivos futuros que explorem os efeitos adversos da ABPA sobre a função respiratória ou a eficácia de intervenções de tratamento deverão ter em conta as suas características histológicas essenciais e incorporar possivelmente técnicas imagiológicas torácicas sensíveis ou a broncoscopia como formas de medir a evolução clínica.

Afilições dos autores

- ¹Paediatric Pulmonology Unit, First Department of Paediatrics, National and Kapodistrian University of Athens and Aghia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece
- ²Laboratory of Biomathematics, University of Thessaly School of Medicine, Athens, Greece
- ³Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy
- ⁴Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy
- ⁵Paediatric Pulmonology Unit and Cystic Fibrosis Unit, 3rd Paediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- ⁶Department of Genetic Epidemiology, Federal State Budgetary Institution 'Research Centre for Medical Genetics', Moscow, Russian Federation
- ⁷Stockholm Cystic Fibrosis Centre Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Huddinge, Stockholm, Sweden
- ⁸Belgian Cystic Fibrosis Registry, Public Health and Surveillance, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium
- ⁹Respiratory Institute, Schneider Children's Medical Centre of Israel, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel
- ¹⁰First Department of Paediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Agradecimentos Gostaríamos de agradecer à Sociedade Europeia de Fibrose Quística o Registo de pacientes de forma a termos acesso aos dados do paciente e aos representantes individuais dos países para permitir o uso de dados (<http://www.ecfs.eu/projects/ecfspatient-registry/steering-committee>).

Contribuições AGK teve acesso total a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise de dados. AGK preparou e apresentou a proposta de pesquisa inicial, contribuiu para a análise de dados, preparou as primeiras versões do artigo e aprovou a versão a ser enviada e publicada. MM, GC e AZ contribuíram para estudar o desenho e a análise de dados, reviram o artigo de forma crítica e aprovaram a versão a ser enviada e publicada. AB, CC, EH, NK, IM, MT e MM-Z contribuíram para a aquisição de dados, reviram o artigo criticamente para conteúdo intelectual e aprovaram a versão para ser submetido e publicado.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Scientific and Steering committees of the European Cystic Fibrosis Society Patient Registry

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. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:1-13.
2. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, *et al*. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:222-6.
3. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, *et al*. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:560-566.
4. Hinson KE, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
5. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, *et al*. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol* 1988;12:216-22.
6. Tamura A, Hebisawa A, Kurashima A, *et al*. The use of bronchobioscopy for diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Intern Med* 1997;36:865-9.
7. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, *et al*. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):S225-64.
8. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *epidemiologic registry of cystic fibrosis*. *Eur Respir J* 2000;16:464-71.
9. Viviani L, Zolin A, Olesen HV, *et al*. ECFSPR annual report 2008-2009. Denmark: European Cystic Fibrosis Society, 2012.
10. Zolin A, McKone EF, van Rens J, *et al*. ECFSPR annual report 2010. Denmark: European Cystic Fibrosis Society, 2012.
11. Viviani L, Zolin A, Mehta A, *et al*. The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry: valuable lessons learned on how to sustain a disease registry. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:81.
12. Fillaux J, Brémont F, Murriss M, *et al*. Assessment of *Aspergillus* sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis* 2012;44:842-7.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al*. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
14. Wang X, Dockery DW, Wypij D, *et al*. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:75-88.
15. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
16. Kerem E, Viviani L, Zolin A, *et al*. ECFSP Patient Registry Steering Group. Factors associated with FEV₁ decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFSP patient registry. *Eur Respir J* 2014;43:125-33.
17. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, *et al*. Cystic Fibrosis Foundation and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007;151:134-9.
18. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, *et al*. Understanding the natural progression in %FEV₁ decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax* 2012;67:860-6.
19. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982;38:963-74.
20. Corey M, Edwards L, Levinson H, *et al*. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131:809-14.
21. Slavin RG. ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:1-2.
22. Fillaux J, Brémont F, Murriss M, *et al*. *Aspergillus* sensitization or carriage in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 2014;53:680-6.
23. Peetermans M, Goemine P, De Boeck C, *et al*. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is not a bystander phenomenon in cystic fibrosis lung disease. *Chest* 2014;146:e99-e100.
24. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, *et al*. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996;110:363-6.
25. Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, *et al*. Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitization to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2005;164:577-82.
26. Noni M, Katalari A, Dimopoulos G, *et al*. Inhaled corticosteroids and *Aspergillus fumigatus* isolation in cystic fibrosis. *Med Mycol* 2014;52:715-22.
27. Marchant JL, Warner JO, Bush A. Rise in total IgE as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 1994;49:1002-5.
28. Armstead J, Morris J, Denning DW. Multi-country estimate of different manifestations of aspergillosis in cystic fibrosis. *PLoS One* 2014;9:e98502.
29. Eickmeier O, Rieber N, Eckrich J, *et al*. Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease. *Curr Pharm Des* 2013;19:3669-78.
30. Bar-On O, Mussaff H, Mei-Zahav M, *et al*. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:53-62.
31. Mei-Zahav M, Livnat G, Bentur L, *et al*. The spectrum of *Nocardia* lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:909-11.
32. Kraemer R, Delosé N, Ballinari P, *et al*. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1211-20.
33. Agarwal R, Agarwal AN, Dhooria S, *et al*. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J* 2016;47:490-8.
34. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, *et al*. European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13(Suppl 1):S23-S42.
35. Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:503-7.
36. Zolin A, McKone EF, van Rens J, *et al*. ECFSPR annual report 2013. Denmark: European Cystic Fibrosis Society, 2016.
37. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2013 annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2014.
38. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, *et al*. ERS Global Lung Function Initiative. Multicentre reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.

Estratificação do risco com base no histórico de rastreios: estudo NELSON sobre rastreio de cancro do pulmão

Uraujh Yousaf-Khan,¹ Carlijn van der Aalst,¹ Pim A de Jong,² Marjolein Heuvelmans,³ Ernst Scholten,^{2,4} Joan Walter,³ Kristiaan Nackaerts,⁵ Harry Groen,⁶ Rozemarijn Vliegenthart,³ Kevin ten Haaf,¹ Matthijs Oudkerk,³ Harry de Koning¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209892>).

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

Correspondência para

Uraujh Yousaf-Khan, Erasmus Medical Center, University Medical Center Rotterdam, Department of Public Health, Room Na 22-09, PO Box 2040, Rotterdam 3000 CA, The Netherlands; a.yousaf@erasmusmc.nl

Recebido a 20 de dezembro de 2016

Revisto a 23 de fevereiro de 2017

Aceite a 9 de março de 2017

Publicado primeiro online a 10 de março de 2017

RESUMO

Contexto Continua em debate qual a melhor estratégia de rastreio do cancro do pulmão. Este estudo investiga o histórico de rastreios do ensaio (NELSON, *Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial*) para saber se consegue prever o desfecho do rastreio (resultado dos exames e risco de cancro do pulmão) da última ronda de rastreio.

Métodos Foram aleatorizados (1:1) 15 792 participantes, dos quais 7 900 foram aleatorizados para um grupo de rastreio. O rastreio por TC foi efetuado no início do estudo e após 1, 2 e 2,5 anos. Inicialmente, eram possíveis três desfechos do rastreio: resultado de exame negativo, indeterminado ou positivo. Calculou-se a probabilidade de desfecho do rastreio na quarta ronda, para subgrupos de participantes.

Resultados Com base nos resultados das três primeiras rondas, foram identificados três subgrupos: (1) participantes exclusivamente com resultados negativos ($n=3856$; 73,0%); (2) participantes com ≥ 1 resultado indeterminado, mas nunca um resultado positivo ($n=1342$; 25,5%); e (3) participantes com ≥ 1 resultado positivo ($n=81$; 1,5%). O grupo 1 apresentava a probabilidade mais elevada de resultado negativo no exame na ronda 4 (97,2% vs. 94,8% e 90,1%, respetivamente, $p<0,001$) e o risco mais baixo de deteção de cancro do pulmão na ronda 4 (0,6% vs. 1,6%, $p=0,001$). Os «maços/ano fumados» e o «histórico de rastreios» permitiam significativamente prever o resultado do exame na quarta ronda. Os resultados na terceira ronda indicaram que o risco de deteção de cancro do pulmão (após um intervalo de 2,5 anos) era de 0,6 % para os participantes com resultados negativos comparativamente com 3,7 % daqueles com resultados indeterminados.

Conclusões Os resultados de rastreios de cancro do pulmão por TC anteriores constituem uma oportunidade de estabelecer estratificações de risco adicionais para os indivíduos submetidos a rastreio do cancro do pulmão.

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a principal causa de morte oncológica em todo o mundo.¹ Este tipo de cancro é muitas vezes diagnosticado num estágio avançado da doença e ocorre cada vez mais em ex-fumadores.² Esta realidade vem sublinhar a necessidade de medidas preventivas. Desde 2013, a *United States Preventive Services Task Force* recomenda o rastreio do cancro do pulmão.³ Nos EUA, as pessoas dos 55 aos 80 anos que tenham fumado pelo menos 30 maços/ano e que fumem atualmente ou tenham deixado de fumar nos últimos 15 anos são convidadas a realizar uma TC de baixa dose (TCBD). Está no entanto ainda em debate qual deverá ser a melhor estratégia de rastreio (ex. o melhor intervalo entre rastreios).⁵⁻⁹

Atualmente, o rastreio do cancro do pulmão não está implementado na Europa. A principal razão é que nenhum dos ensaios europeus (com potência insuficiente) sobre o rastreio de cancro do pulmão demonstrou até agora uma redução da mortalidade.¹⁰⁻¹³ Todavia, o ensaio europeu de maior dimensão, o ensaio NELSON, está neste momento na sua fase de seguimento final e tem potência sufi-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Saber se o histórico de rastreios poderá ser utilizado como ferramenta de estratificação do risco para otimizar a estratégia de rastreio do cancro do pulmão.

Que conclusão foi alcançada?

► O histórico de rastreios anteriores permite prever o desfecho do rastreio (resultado do teste de rastreio e risco de deteção de cancro do pulmão) para subgrupos de participantes do NELSON.

Porque vale a pena ler este artigo?

► O ensaio NELSON (*Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial*) é o maior ensaio aleatorizado sobre o rastreio do cancro do pulmão na Europa e tem potência suficiente, proporcionando uma oportunidade singular de investigar diferentes intervalos de rastreio num grupo de rastreio, entre os ensaios de rastreio do cancro do pulmão.

ciente para detetar uma redução da mortalidade por cancro do pulmão de pelo menos 25 %.¹⁴⁻¹⁶ As principais diferenças entre o NELSON e o *National Lung Screening Trial* (NLST) são as seguintes: (1) idade dos indivíduos selecionados (50-74 vs. 55-74 anos), (2) utilização de intervalos de rastreio crescentes versus rastreio anual, (3) gestão de módulos baseada em volumetria versus gestão de nódulos baseada no diâmetro e (4) grupo de controlo sem rastreio versus grupo de controlo com radiografia ao tórax anual. As diferenças no intervalo de rastreio permitem investigar qual a melhor estratégia de rastreio para reduzir a probabilidade de potenciais desvantagens (ex. exames falso-positivos que conduzem a procedimentos de diagnóstico (não) invasivos desnecessários) para as pessoas que não têm cancro do pulmão.^{4,17,18} O NLST demonstrou que o risco de cancro do pulmão e o benefício em termos de mortalidade variam dentro da população submetida a rastreio: o maior benefício em termos de mortalidade foi alcançado no subgrupo com o risco mais elevado de desenvolvimento de cancro do pulmão detetado em rondas de rastreio subsequentes comparativamente com todos os participantes submetidos a rastreio, pelo que poderá não necessitar de rastreios anuais para o cancro do pulmão.⁷ Em sintonia com esta ideia, o exame realizado no início do ensaio NELSON permitiu identificar três subgrupos com diferentes riscos de deteção de cancro do pulmão na segunda e terceira rondas de rastreio.²³ Uma vez que foram já concluídas todas as rondas de rastreio do NELSON com diferentes intervalos de

Para citar: Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Thorax 2017; 72:819-824.

rastreio (com um intervalo exclusivo de 2,5 anos), este estudo pretende investigar se os subgrupos do NELSON com diferentes riscos de deteção de cancro do pulmão podem ser identificados com base no respetivo histórico de rastreios. Esta informação poderá ser útil para estabelecer uma estratificação mais aprofundada do risco para os indivíduos submetidos a rastreio do cancro do pulmão.

MÉTODOS

Ensaio NELSON

Abreviadamente, o ensaio NELSON é um ensaio aleatorizado e controlado, baseado na população, que analisa o rastreio do cancro do pulmão. O objetivo primário é o de investigar se o rastreio por TCBD de indivíduos de alto risco de desenvolvimento de cancro do pulmão pode conduzir a uma redução de $\geq 25\%$ da mortalidade por cancro do pulmão comparativamente com nenhum rastreio após 10 anos de seguimento.¹⁵ Os indivíduos de alto risco, principalmente os do sexo masculino, foram definidos como indivíduos dos 50 aos 74 anos de idade, que fumaram pelo menos 15 cigarros/dia durante ≥ 25 anos ou 10 cigarros/dia durante ≥ 30 anos e que ainda fumavam ou tinham deixado de fumar há < 10 anos.¹⁴ Inicialmente, foram aleatorizados 15 822 participantes (1:1). Contudo, através de ligações com os registos nacionais de cancro e os registos de óbitos da Holanda e da Bélgica (Instituto Nacional de Estatística Holandês e Agência Flamenga de Saúde, respetivamente), constou que 30 participantes (15 participantes do grupo de rastreio 15 do grupo de controlo) morreram antes da aleatorização, pelo que deveriam ser excluídos de qualquer análise subsequente. Após esta correção, foram aleatorizados 15 792 participantes (1:1) para um grupo de rastreio por TC (7900) e para um grupo de controlo ($n=7892$). O rastreio foi efetuado no início do estudo e após 1, 3 e 5,5 anos. O grupo de controlo recebeu os cuidados habituais (sem rastreio). A ronda de rastreio no início do estudo foi levada a cabo de janeiro de 2004 a dezembro de 2006 e a última ronda de rastreio, de novembro de 2009 a março de 2012.

Participantes no estudo

Para as estratificações de risco baseadas nos resultados dos exames regulares realizados nas primeiras três rondas de rastreio, foram incluídos apenas os participantes que realizaram uma das primeiras três rondas de rastreio regulares e a ronda 4 ($n=5279$). Para a estratificação de risco baseada apenas nos resultados da terceira ronda de rastreio, foram incluídos os participantes que realizaram a terceira e a quarta rondas ($n=5268$). Para comparar os participantes com e sem cancro do pulmão detetado em rastreio em todas as rondas, foram incluídos todos os participantes submetidos a rastreio ($n=7582$).

Procedimentos de rastreio, desfechos e protocolo de gestão de nódulos

O rastreio foi realizado com *scanners* de TC de 16 detetores com uma configuração de baixa dose, em quatro centros de rastreio (Centro Médico Universitário de Groningen, Centro Médico Universitário de Utrecht, Kennemer Gasthuis Haarlem na Holanda e Hospital Universitário Gasthuisberg Leuven na Bélgica).²⁵ Foram anteriormente publicadas descrições mais pormenorizadas do equipamento, da execução do exame de rastreio e do protocolo de gestão de nódulos.^{15, 23, 25-27} Em suma, o rastreio poderia dar origem aos seguintes resultados nos testes: (1) negativo: sem nódulo, nódulo recém-detetado com um volume de < 50 mm³ ou nódulo anteriormente detetado com um crescimento (alteração de volume entre exames) de $< 25\%$ ou $\geq 25\%$, mas com um tempo de duplicação do volume (TDV) de > 600 dias; (2) indeterminado: nódulo recém-detetado com um volume de 50-500 mm³ ou nódulo anteriormente detetado com um TDV de 400-600 dias; ou (3) positivo: nódulo recém-detetado com um volume de > 500 mm³ ou nódulo anteriormente detetado com um TDV de < 400 dias.¹⁵

Os participantes com resultado negativo no rastreio foram convidados para a ronda de rastreio regular seguinte. Os participantes com um resultado indeterminado no rastreio foram submetidos a uma TC de seguimento de baixa dose para medir o aumento do volume e o TDV após 6 semanas a 4 meses ou após 12 meses (consoante o volume do nódulo e das rondas de rastreio), a fim de definir o resultado definitivo no rastreio (negativo ou positivo). Os participantes com um resultado positivo no rastreio eram encaminhados

para um pneumologista para exames completos de diagnóstico. Caso não fosse diagnosticado cancro do pulmão, o participante era encaminhado para a ronda de rastreio regular seguinte. Caso se confirmasse o cancro do pulmão, o doente recebia tratamento de acordo com as *guidelines* nacionais holandesas. Os dados médicos destes doentes foram recolhidos prospetivamente.

Definições

Os fumadores atuais eram aqueles que fumavam naquele momento ou que tinham fumado nos últimos 7 dias antes de responderem aos questionários (sobre risco) no início do estudo. Os ex-fumadores tinham deixado de fumar há 10 anos ou menos. As variáveis calculadas foram os maços/ano (20 cigarros fumados por dia, durante 1 ano) e o índice de massa corporal (IMC) (peso corporal [em quilogramas]/quadrado da altura [em metros]). Os nódulos novos eram nódulos classificados pelos radiologistas como «nódulo novo» ou «não novo, mas demasiado pequeno no exame anterior para ser detetável».²⁴

Os exames regulares das rondas eram as primeiras TC numa ronda de rastreio regular (anos 1, 2, 4 e 6,5). Os exames de seguimento eram a repetição de exames de TCBD após um resultado indeterminado numa das quatro rondas regulares. Um cancro detetado num rastreio foi definido como um cancro do pulmão diagnosticado por um pneumologista no espaço de 12-24 meses, dependendo da ronda de rastreio, após o encaminhamento devido a rastreio positivo. A taxa de deteção de cancro do pulmão foi definida como o número de cancros do pulmão detetados em rastreios a dividir pelo número de participantes submetidos a rastreio. Um resultado de exame regular foi definido como o resultado da primeira TC numa ronda de rastreio, ao passo que o resultado definitivo do rastreio (resultado do rastreio) era obtido após a inclusão dos resultados dos exames de seguimento no final dessa ronda de rastreio.

Grupos de risco

Com base nos resultados de exames regulares das três primeiras rondas, foram identificados três subgrupos de características específicas: (1) participantes apenas com resultados negativos ($n=3856$; 73 %); (2) participantes com ≥ 1 resultado indeterminado e nenhum resultado positivo ($n=1342$, 25,5 %); e (3) participantes com ≥ 1 resultado positivo ($n=81$, 1,5 %; quadro suplementar *online* S1).

Com base nos resultados de exames regulares da ronda 3, foram identificados outros três subgrupos de características específicas: (1) participantes com um resultado negativo na ronda 3 ($n=4925$, 93,5%); (2) participantes com um resultado indeterminado na ronda 3 ($n=324$, 6,2%); e (3) participantes com um resultado positivo na ronda 3 ($n=19$, 0,4%).

Análises estatísticas

Nenhuma das variáveis contínuas tinha uma distribuição normal, quando testadas utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov ao examinar-se as curvas Q-Q. Por conseguinte, as variáveis foram descritas recorrendo a medianas e IQR. As diferenças entre as variáveis contínuas em todos os subgrupos foram calculadas utilizando o teste de mediana ou a análise de variância, consoante o número de subgrupos. As diferenças entre as variáveis nominais foram calculadas com um teste χ^2 . As diferenças entre as variáveis categóricas foram testadas com um teste U de Mann-Whitney ou um teste de Kruskal-Wallis, consoante o número de subgrupos. Recorreu-se a uma análise de regressão logística para testar as diferenças entre os subgrupos no que diz respeito à probabilidade de obter um resultado negativo ou não negativo (indeterminado ou positivo) na quarta ronda, bem como para testar as diferenças entre os subgrupos quanto ao risco de deteção de cancro de pulmão na quarta ronda. As associações entre sexo, maços/ano fumados, idade na aleatorização, situação de tabagismo na aleatorização e idade com que começou a fumar, por um lado, e o resultado do rastreio da quarta ronda, por outro, foram avaliadas com análises univariadas e multivariadas. Para as análises multivariadas, desenvolveu-se um modelo de regressão logística ordinal utilizando seleção regressiva. Além do mais, as variáveis foram também testadas quanto a interações. Para todas as análises, considerou-se significativo um valor de $p < 0,05$, tendo-se utilizado o *software* IBM SPSS Statistics V.21.

RESULTADOS

Nas primeiras três rondas, foram rastreados 7557, 7295 e 6922 participantes, respetivamente.²³ Na ronda 4, foram rastreados 5279 participantes e realizaram-se 5380 exames, dos quais 5279 eram exames regulares e 101 eram exames de seguimento.¹⁶ Nesta secção, calcularam-se as probabilidades dos resultados dos rastreios e o risco de deteção de cancro do pulmão na ronda 4, com base unicamente nos resultados de exames regulares. O suplemento (ver Quadro S1) apresenta um panorama destas probabilidades com base nos resultados definitivos dos rastreios da ronda 4.

Estratificação do risco com base nos resultados das três primeiras rondas de rastreio

Com base nos resultados dos exames regulares das três primeiras rondas, foram identificados três subgrupos: (1) participantes apenas com resultados negativos; (2) participantes com ≥ 1 resultado indeterminado, mas nenhum resultado positivo; e (3) participantes com ≥ 1 resultado positivo (Quadro 1). Os participantes do grupo 1 eram ligeiramente mais jovens (57,0 vs. 58,0 anos, $p < 0,001$) comparativamente com os participantes dos outros subgrupos. Os participantes com ≥ 1 resultado positivo tinham fumado ligeiramente mais maços/ano, e estatisticamente significativos, dos que os outros subgrupos ($p = 0,02$). Não se observaram diferenças significativas entre os subgrupos no que toca ao sexo e à situação de tabagismo no início do estudo ($p = 0,66$ e $p = 0,23$, respetivamente).

Os participantes com ≥ 1 resultado indeterminado, mas nenhum resultado positivo (OR 1,89, $p = 0,001$), e os participantes com ≥ 1 resultado positivo (3,77, $p < 0,001$; Quadro 2) apresentaram uma OR significativamente superior de receberem um resultado não negativo no exame (ex. resultado indeterminado ou positivo) na ronda 4 comparativamente com o grupo com apenas resultados negativos nas primeiras três rondas (grupo de referência).

Na análise univariada, apenas o histórico de rastreios ($p < 0,001$) e os maços/ano fumados ($p = 0,01$) permitiram prever significativamente o resultado do exame regular na ronda 4, ao contrário do sexo ($p = 0,70$), da idade ($p = 0,13$) e da situação de tabagismo no início do estudo ($p = 0,75$). Na análise multivariada, o histórico de rastreios e os maços/ano fumados continuaram a ser preditores significativos ($p < 0,001$ e $p = 0,02$, respetivamente): o modelo sugere que o histórico de rastreios e os maços/ano apresentam uma associação positiva com o resultado do rastreio da quarta ronda (ver quadro suplementar online S4). A interação entre os subgrupos e os maços/ano fumados não foi significativa ($p = 0,89$).

Na ronda 4, 43 participantes foram diagnosticados com 46 cancros do pulmão detetados em rastreio. A OR para a deteção de cancro do pulmão na ronda 4 diferiu também entre os subgrupos: comparativamente com o grupo com apenas resultados negativos, o grupo com ≥ 1 resultado indeterminado (mas nunca um resultado positivo) tinha uma OR de 2,77 ($p < 0,001$) para detetar cancro do pulmão na ronda 4 (Quadro 3). Não foi detetado nenhum cancro do pulmão no grupo com ≥ 1 resultado positivo. Nenhum dos seguintes fatores previu significativamente a deteção de cancro do pulmão na ronda 4: sexo ($p = 0,71$), idade ($p = 0,10$), idade em que começou a fumar ($p = 0,20$), situação de tabagismo (0,28) ou maços/ano fumados (0,09; não são mostrados nenhuns destes dados). A análise multivariada não revelou qualquer significância estatística para a idade e os maços/ano fumados.

Quadro 1 Características dos subgrupos no início do estudo com base nas rondas de rastreio anteriores e de todos os participantes da quarta ronda de rastreio (com base em resultados de exames regulares)

Características no início do estudo	Subgrupos com base nos resultados das três primeiras rondas de rastreio anteriores*			Todos os participantes da quarta ronda de rastreio	Valor de p
	Todos negativos	$\geq 1 \times$ indeterminado, mas nunca um resultado positivo	$\geq 1 \times$ positivo		
Homens, n/N (%)	3237/3856 (83,9)	1129/1342 (84,1)	71/81 (87,7)	4437/5279 (84,1)	0,66
Idade, mediana (IQR)	57,0 (7,0)	58,0 (7,0)	58,0 (7,0)	58,0 (8,0)	<0,001
Fumadores atuais no início do estudo, n/N (%)	2086/3856 (54,1)	753/1342 (56,1)	39/81 (48,1)	2878/5279 (54,5)	0,23
Maços/ano no início do estudo, mediana (IQR)	38,0 (19,8)	38,0 (19,8)	38,7 (23,5)	38,0 (19,8)	0,02
Total, n (%)	3856 (73,0)	1342 (25,5)	81 (1,5)	5279 (100,0)	-

* Foram incluídos apenas os participantes submetidos a rastreio pelo menos nas três primeiras rondas, bem como na quarta ronda.
† Valor de p em todos os subgrupos, por características no início do estudo.

Um total de 22 (51,2 %) dos participantes com cancro do pulmão detetado em rastreio na ronda 4 tinha apenas resultados negativos nos exames das primeiras três rondas de rastreio, e em 20 (90,9%) desses participantes detetou-se cancro do pulmão num nódulo novo (dados não mostrados). Os restantes 21 (48,8%) cancros do pulmão detetados em rastreio na ronda 4 foram detetados em participantes com pelo menos um resultado indeterminado nas três rondas de rastreio anteriores e, em 12 (57,1%) desses participantes, detetou-se cancro do pulmão num nódulo novo (dados não mostrados).

Os participantes apenas com resultados negativos nos exames regulares foram estratificados por maços/ano fumados. Por conseguinte, foram criadas seis categorias: <25, 26-30, 31-35, 36-40, 41-45 e >45 anos. Para cada categoria, calculava-se o risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda. As primeiras cinco categorias apresentavam um risco de cancro do pulmão entre 0,2% (primeira categoria) e 0,7% (quinta categoria). Por outras palavras, para os indivíduos que fumaram menos de 45 maços/ano, o risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda era inferior a 0,7%. Para aqueles que fumaram mais de 45 maços/ano ($n = 1091$), a taxa de deteção de cancro do pulmão na ronda 4 foi de 1,1% ($p = 0,04$). Não se observou qualquer correlação entre os maços/ano fumados e a taxa de deteção de cancro do pulmão na última ronda (não são mostrados estes dados) para os outros subgrupos.

Estratificações de risco com base na ronda de rastreio anterior

A ronda 4 foi realizada 2,5 anos após a terceira ronda de rastreio e 5,5 anos após o exame de início do estudo. Os participantes com um resultado negativo no exame na ronda 3 eram significativamente mais jovens no início do estudo do que aqueles com um resultado indeterminado ou positivo na terceira ronda (57,0 anos vs. 59,0 e 59,0 anos, $p < 0,001$; Quadro 4). A probabilidade de se detetar cancro do pulmão na quarta ronda diferia entre participantes com um resultado negativo e com um resultado indeterminado no exame: 0,6 % vs. 3,7 %, respetivamente ($p < 0,001$; Quadros 5 e 6). No grupo reduzido com um resultado positivo na ronda 3 não foi detetado nenhum cancro do pulmão na ronda 4.

Participantes com cancro do pulmão detetado em rastreio

Em todas as quatro rondas de rastreio, em 243 de 7582 participantes foi diagnosticado um total de 255 cancros do pulmão detetados em rastreio. Os participantes com cancro do pulmão detetado em rastreio eram significativamente mais velhos (61 vs. 58 anos, $p < 0,001$) e tinham fumado mais maços/ano (44,0 vs. 38,0 anos, $p < 0,001$) do que aqueles sem cancro do pulmão detetado em rastreio. Dos indivíduos com cancros do pulmão detetados em rastreio, 28,4 % tinham ≥ 1 resultado indeterminado no exame (mas inicialmente nunca um resultado positivo) e 71,6 % tinham ≥ 1 resultado positivo no exame (este grupo inclui igualmente os indivíduos com um resultado negativo ou indeterminado) antes dos diagnósticos de cancro do pulmão. Não foram observadas diferenças de sexo ($p = 0,98$), situação de tabagismo no início do estudo ($p = 0,61$) ou IMC entre participantes com ou sem cancro do pulmão detetado em rastreio ($p = 0,38$; estes dados não são mostrados).

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que o histórico de rastreios dos indivíduos pode ser utilizado como ferramenta de estratificação do risco para determinar o regime de rastreio a aplicar em seguida. A probabilidade do desfecho do rastreio na quarta ronda difere em todos os resul-

Quadro 2 Cálculo do risco para os subgrupos com base nos resultados dos exames regulares das três primeiras rondas

	Resultados de exames regulares da quarta ronda de rastreio											Valor de p
	Total grupo		Negativo		Indeterminado		Positivo		Resultado não negativo*			
	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	OR	IC 95 %		
Subgrupos												
Todos negativos	3856	73,0	3747	97,2	61	1,6	48	1,2	REF†	REF†	N/A	
≥1× indeterminado, mas nunca um resultado positivo	1342	25,5	1272	94,8	37	2,8	33	2,5	1,9	1,4 a 2,6	0,001	
≥1× resultado positivo	81	1,5	73	90,1	3	3,7	5	6,2	3,8	1,8 a 8,0	<0,001	
Todos os participantes submetidos a rastreio na ronda 4	5279	100,0	5092	96,5	101	1,9	8,6	1,6	-	-	-	
*Um resultado não negativo significa um resultado indeterminado ou positivo no exame (com base em regressão logística).												
†O subgrupo com apenas resultados negativos nos exames foi o grupo de referência para calcular a OR.												

*Um resultado não negativo significa um resultado indeterminado ou positivo no exame (com base em regressão logística).

†O subgrupo com apenas resultados negativos nos exames foi o grupo de referência para calcular a OR.

Quadro 3 Risco de deteção de cancro do pulmão na ronda 4 para os subgrupos com base nos resultados dos exames regulares das três primeiras rondas

	Cancro do pulmão detetados em rastreio na ronda 4						Valor de p
	Nenhum cancro do pulmão detetado em rastreio		Sim, cancro do pulmão detetado em rastreio		OR	IC 95 %	
	N	Percentagem	N	Percentagem			
Subgrupos							
Todos negativos	3834/3856	99,4	22/3856	0,6	REF†	REF†	NA
≥1× indeterminado, mas nunca um resultado positivo	1321/1342	98,4	21/1342	1,6	2,77	1,52 a 5,05	0,001
≥1× resultado positivo	81/81	100,0	-	-	NA	NA	NA
Todos os participantes submetidos a rastreio na ronda 4	5236/5279	99,2	43/5279	0,8	-	-	-

*Risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda de rastreio expresso em OR (com base em regressão logística).
†O subgrupo com apenas resultados negativos nos exames foi o grupo de referência para calcular a OR.

*Risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda de rastreio expresso em OR (com base em regressão logística).

†O subgrupo com apenas resultados negativos nos exames foi o grupo de referência para calcular a OR.

Quadro 4 Características dos subgrupos no início do estudo com base apenas nos resultados dos exames regulares da terceira ronda de rastreio

Características no início do estudo	Subgrupos com base nos resultados dos rastreios da terceira ronda*			Valor de p†
	Negativo	Indeterminado	Positivo	
Homens, n/N (%)	4143/4925 (84,1)	270/324 (83,3)	16/19 (84,2)	0,93
Idade, mediana (IQR)	57,0 (8,0)	59,0 (8,0)	59,0 (7,0)	<0,001
Fumadores atuais, n/N (%)	2672/4925 (54,3)	195/324 (60,2)	7/19 (36,8)	0,04
Anos-maço, mediana (IQR)	38,0 (19,8)	38,7 (19,8)	43,2 (30,0)	0,05

*Foram incluídos apenas os participantes submetidos a rastreio tanto na terceira como na quarta ronda.

†Valor de p em todos os subgrupos, por características no início do estudo.

tados nos exames de diagnóstico realizados anteriormente. Além disso, o risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda de rastreio também difere consoante o(s) resultado(s) de rastreio(s) anterior(es).

Os resultados anteriores do NELSON demonstraram que o risco de deteção de cancro do pulmão nas segunda e terceira rondas subsequentes diferia no que toca ao resultado do exame realizado no início do estudo.²³ Os indivíduos com um resultado indeterminado ou positivo no exame do início do estudo tinham um risco mais elevado de deteção de cancro do pulmão na ronda 2 ou 3, comparativamente com aqueles com um resultado negativo nesse mesmo exame. Neste estudo, os resultados indicaram que a probabilidade de um resultado não negativo (i.e. indeterminado ou positivo) no exame da quarta ronda era mais elevada para aqueles com ≥1 resultado indeterminado (mas nunca um resultado positivo) e aqueles com ≥1 resultado positivo nas primeiras três rondas, comparativamente com aqueles com apenas resultados negativos nas primeiras três rondas. Demonstrou-se além disso que tanto uma idade mais avançada como ter fumado mais maços/ano eram fatores significativos de previsão de um resultado não negativo. Estes resultados estavam em sintonia com os resultados anteriores dos nossos estudos.²³ Nenhum dos cancros do pulmão detetados na ronda 4 foi detetado no grupo anteriormente com ≥1 resultado positivo no exame. Além do mais, o risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda final era não significativamente superior para os indivíduos com um resultado indeterminado ou positivo no rastreio comparativamente com os resultados unicamente negativos no rastreio (OR de 2,95 e 2,10, respetivamente).

Revelou-se que os resultados combinados das rondas de rastreio anteriores previam o desfecho do rastreio (resultado do exame ou

risco de deteção de cancro do pulmão) na quarta ronda de rastreio. O resultado do exame da terceira ronda previa o resultado da quarta ronda após um intervalo de 2,5 anos; para os indivíduos com um terceiro exame negativo, uma ronda subsequente com um intervalo de 2,5 anos pareceu mesmo curta, dado que o risco de cancro do pulmão era <1% (em todas as rondas de rastreio).¹⁶⁻²³ Além disso, os indivíduos apenas com resultados negativos e aqueles com um terceiro resultado negativo poderão não precisar de ser submetidos a rastreio durante mais de 2,5 anos, dado que as taxas de deteção de cancro do pulmão eram <0,7% ou 1,1 %, no máximo, para a quarta ronda, respetivamente. Contudo, em quase 90 % dos indivíduos com apenas resultados negativos, o cancro do pulmão foi detetado num nódulo novo. Apesar de nódulos novos malignos poderem ter um rápido crescimento, parece ser possível a deteção numa fase precoce com TCBD.²⁴

Demonstrou-se adicionalmente que um resultado indeterminado no exame produz um risco mais elevado de obter um resultado não negativo e um risco mais elevado de deteção de cancro do pulmão na última ronda. Contudo, apenas uma minoria dos nódulos indeterminados se revelam malignos. Com as crescentes evidências, deverão ser regularmente avaliados os pontos de corte da gestão dos nódulos a fim de otimizar ainda mais o rácio entre os benefícios (ex. redução da mortalidade) e as desvantagens (ex. falso-positivo, exames desnecessários) do protocolo. Além do mais, o cancro pode evoluir a partir de nódulos que não estavam anteriormente visíveis no exame (ex. nódulos novos). Uma explicação poderia ser a «cancerização de campo», em que se pressupõe que grandes áreas do epitélio brônquico são afetadas pelo tabagismo, gerando áreas com metaplasia e displasia que, por vezes, revelam ser cancro, mas outras vezes não. Além disso, sabe-se que, nos fumadores intensos, os nódulos apare-

Quadro 5 Cálculo do risco para os subgrupos com base nos resultados dos exames regulares apenas na ronda 3

Resultado ronda 3	Total grupo		Resultados de exames regulares da quarta ronda de rastreio								Valor de p
			Negativo		Indeterminado		Positivo		Resultado não negativo*		
	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	N	Porcentagem	OR	IC 95 %	
Negativo	492,5	93,5	4770	96,9	88	1,8	67	1,4	REF†	REF†	NA
Indeterminado	324	6,2	293	90,4	12	3,7	19	5,9	3,3	2,2 a 4,9	<0,001
Positivo	19	0,4	18	94,7	1	5,3	-	-	1,7	0,2 a 12,5	0,60
Total	5268	100,0	5081	96,5	101	1,9	86	1,6	-	-	-

*Um resultado não negativo significa um resultado indeterminado ou positivo no exame

†O grupo com um resultado negativo na ronda 3 foi o grupo de referência para calcular a OR (com base em regressão logística).

*Um resultado não negativo significa um resultado indeterminado ou positivo no exame

†O grupo com um resultado negativo na ronda 3 foi o grupo de referência para calcular a OR (com base em regressão logística).

Quadro 6 Risco de deteção de cancro do pulmão na ronda 4 para os subgrupos com base nos resultados dos exames regulares da ronda 3

Subgrupos	Cancro do pulmão detetado em rastreio na ronda 4						Valor de p
	Nenhum cancro do pulmão detetado em rastreio		Sim, cancro do pulmão detetado em rastreio		OR	IC 95 %	
	N	Porcentagem	N	Porcentagem			
Negativo	4894/4925	99,4	31/4925	0,6	REF†	REF†	
Indeterminado	312/234	96,3	12/324	3,7	6,1	3,1 a 11,9	<0,001
Positivo	19/19	100	-	-	NA	NA	NA

*O risco de deteção de cancro do pulmão na quarta ronda de rastreio é expresso em OR.

†O grupo com um resultado negativo na ronda 3 foi o grupo de referência para calcular a OR (com base em regressão logística).

cem e desaparecem e surgem em diferentes zonas dos pulmões e nem sempre são malignos.

Embora apenas o ensaio NELSON tenha utilizado intervalos de rastreio crescentes, o NLST demonstrou numa análise retrospectiva recente que os participantes com um resultado negativo no início do estudo tinham uma menor incidência de cancro do pulmão no início do estudo, bem como uma taxa de deteção de cancro do pulmão inferior nas rondas subsequentes (0,34%) comparativamente com todos os participantes submetidos a rastreio (1,0%).⁷ Adicionalmente, a incidência e a mortalidade por cancro do pulmão para os indivíduos com apenas resultados negativos no rastreio foi ainda mais baixa do que daqueles com um rastreio negativo no início do estudo. Os seus achados sugeriam que, para a maior parte da população submetida a rastreio, poderá obter-se um melhor rácio desvantagens/benefícios se se proporcionar aos participantes rondas de rastreio incidental baseadas no risco, com diferentes intervalos de rastreio. No ensaio NELSON, desconhecem-se ainda os resultados finais e as análises de custo-efetividade e, por conseguinte, também os rácios benefícios/desvantagens dos cenários de rastreio. Contudo, o estudo atual conclui que o histórico de rastreios anteriores parece ser útil na estratificação do risco e para aperfeiçoar o protocolo de rastreio para subgrupos com diferentes riscos de cancro do pulmão.^{23 24 28}

As principais mais-valias deste estudo são o desenho aleatorizado em grande escala e baseado na população e a sua gestão dos nódulos baseada em volumetria, conduzindo a três desfechos de rastreio iniciais. Todavia, neste subestudo, detetaram-se na quarta ronda quantidades reduzidas de cancros do pulmão detetados em rastreio e alguns dos subgrupos tinham um número reduzido de participantes. Além disso, utilizou-se uma subseleção de participantes submetidos a rastreio: os participantes tinham de ter sido submetidos a rastreio numa das três rondas e também na última ronda de rastreio. Adicionalmente, perderam-se no seguimento quase 1500 participantes (sem moradas efetivas) na quarta ronda, uma vez que era necessário o consentimento informado para realizar esta ronda de rastreio.¹⁶

Em conclusão, o(s) resultado(s) nos exames de rastreio poderão ter grandes implicações no número total de exames necessários para quem se submete a rastreio de cancro do pulmão). Este achado é útil para continuar a otimizar o rácio desvantagens-benefícios de um programa de rastreio do cancro do pulmão.

Afilições dos autores

¹Department of Public Health, Erasmus Medical Center, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

²Department of Radiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Center for Medical Imaging—North East Netherlands, Groningen, The Netherlands

⁴Department of Radiology, Kennemer Gasthuis, Haarlem, The Netherlands

⁵Department of Pulmonary Medicine, KU Leuven, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

⁶Department of Pulmonary Diseases, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Agradecimentos Os autores agradecem aos controladores do sistema R. Faber e F.J.P. Santeogoets, e ao secretário M.Quak (todos do departamento de Saúde Pública, Erasmus University Medical Center

Rotterdam) pela sua contribuição e manutenção do banco de dados. Além disso, os autores agradecem a R. Ziengs (University Medical Center Groningen) e S. van Amelsvoort-van der Vorst (University Medical Center Utrecht). Finalmente, os autores agradecem ao Dutch Cancer Registry (NKR) pelas ligações de dados.

Contribuições UY-K, CvdA, MO e HdK: pelo envolvimento na concepção, delineamento de hipóteses e desenho do estudo. UY-K, CvdA, PADJ, ES, JW, RV, MO e HdK: pela aquisição dos dados e pela análise e interpretação das informações. UY-K, CvdA, PADJ, MH, ES, JW, KN, HG, RV, KtH, MO e HdK: pela escrita do artigo e envolvimento substancial em sua revisão antes da submissão.

Financiamento O estudo NELSON é atualmente apoiado pela "Organização holandesa para pesquisa e desenvolvimento em saúde" (ZonMw).

Conflitos de interesses A Siemens Alemanha forneceu quatro estações de trabalho digitais e o LungCARE para o desempenho de medidas 3D dos nódulos. A Roche Diagnostics forneceu uma concessão para o desempenho da pesquisa de proteômica. O autor correspondente teve acesso total a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade final pela decisão de enviar para publicação.

Consentimento do doente Obido.

Aprovação ética O estudo NELSON foi aprovado pelo Ministro da Saúde da Holanda e pelo conselho ético de cada centro participante. O protocolo original do estudo NELSON consistiu em três rondas de triagem. Foi obtido um formulário adicional de consentimento informado por escrito de todos os participantes que estavam dispostos a participar na quarta ronda de triagem.

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

REFERÊNCIAS

- Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1–19.
- van Rens MT, Zanen P, Brutel de La Riviere A, et al. Survival in synchronous vs. single lung cancer: upstaging better reflects prognosis. *Chest* 2000;118:952–8.
- Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330–8.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
- Field JK, Duffy SW. Lung cancer CT screening: is annual screening necessary? *Lancet Oncol* 2016;5:543–4.
- Horweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol* 2014;15:1342–50.
- Patz EF Jr, Greco E, Gatsonis C, et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol* 2016;17:590–9.
- Baldwin DR, Callister ME. What is the optimum screening strategy for the early detection of lung cancer. *Clin Oncol* 2016;28:672–81.
- van der Aalst CM, Ten Haaf K, de Koning HJ. Lung cancer screening: latest developments and unanswered questions. *Lancet Respir Med* 2016;4:749–61.
- Saghir Z, Dirksen A, Ashraf H, et al. CT screening for lung cancer brings forward early disease. The randomised Danish lung cancer screening trial: status after five annual screening rounds with low-dose CT. *Thorax* 2012;67:296–301.
- Wille MM, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomised Danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:542–51.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:445–53.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308–15.
- van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868–74.
- van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221–9.
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48–56.
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in The National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920–31.
- Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* 2011;258:243–53.
- Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 2008;98:270–6.
- Tammemägi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, et al. Lung cancer risk prediction: prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial models and validation. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1058–68.
- Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013;368:728–36.
- Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M, et al. Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT—a model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res* 2014;4:1778–89.
- Horweg N, van der Aalst CM, Vliegenhart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659–67.
- Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol* 2016;17:907–16.
- Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2006;54:177–84.
- Wang Y, van Klaveren RJ, van der Zaag-Loonen HJ, et al. Effect of nodule characteristics on variability of semiautomated volume measurements in pulmonary nodules detected in a lung cancer screening program. *Radiology* 2008;248:625–31.
- Xie X, Zhao Y, Snijder RA, et al. Sensitivity and accuracy of volumetry of pulmonary nodules on low-dose 16- and 64-row multi-detector CT: an anthropomorphic phantom study. *Eur Radiol* 2013;23:139–47.
- Horweg N, van Rosmalen MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol* 2014;15:1332–41.

ARTIGO ORIGINAL

Validação de um instrumento de avaliação da qualidade de vida para a discinesia ciliar primária (QOL-DCP)

Laura Behan,^{1,2,3,4} Margaret W Leigh,⁵ Sharon D Dell,^{6,7,8,9} Audrey Dunn Galvin,⁴ Alexandra L Quittner,¹⁰ Jane S Lucas^{1,2,3}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209356>)

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

Correspondência para

Dr Jane S Lucas, Faculty of Medicine, Mail Point 803, University Hospital Southampton, Southampton SO16 6YD, UK; jlucas1@soton.ac.uk

Recebido a 29 de agosto de 2016
Revisto a 26 de janeiro de 2017
Aceite a 31 de janeiro de 2017
Publicado primeiro online a 28 de fevereiro de 2017

RESUMO

Contexto O QOL-DCP (qualidade de vida-discinesia ciliar primária) é o primeiro instrumento de QdV relacionado com a saúde, específico da doença para a DCP. A validação psicométrica do QOL-DCP avalia o desempenho desta medida em adultos, incluindo a sua fiabilidade, validade e responsividade à mudança.

Métodos Setenta e dois adultos (média [intervalo] de idades: 33 anos [18-79 anos]; FEV₁, % média [intervalo] prevista: 68 [26-115]) com DCP concluíram o QOL-DCP de 49 itens e medidas genéricas de QdV: *Short-Form 36 Health Survey*, *Sino-Nasal Outcome Test 20* (SNOT-20) e Questionário Respiratório de St. Georg (SGRQ)-C. Trinta e cinco participantes repetiram o QOL-DCP 10-14 dias mais tarde para medir a estabilidade ou a reprodutibilidade da medição.

Resultados Recorreu-se a uma análise multivariada para avaliar o modo como os itens se integravam em 10 hipóteses de escalas: funcionamento físico, emocional, do papel funcional e funcionamento social, carga de tratamentos, vitalidade, percepções de saúde, sintomas nas vias aéreas superiores, sintomas nas vias aéreas inferiores e sintomas nos ouvidos e na audição. A análise das correlações item/total levaram ao abandono de 9 itens; a medida validada inclui agora 40 itens. Cada escala apresentava uma excelente consistência interna (α de Cronbach: 0,74 a 0,94). Um procedimento de teste-reteste de duas semanas demonstrou a estabilidade de todas as escalas (coeficientes intraclass 0,73 a 0,96). Obtiveram-se correlações significativas entre os *scores* no QOL-DCP e a idade e o FEV₁. Foram também determinadas fortes relações entre as escalas do QOL-DCP e conceitos semelhantes em questionários genéticos, por exemplo, sintomas nas vias aéreas inferiores e SGRQ-C ($r=0,72$, $p<0,001$), ao passo que foram determinadas correlações débeis entre as medidas de diferentes conceitos.

Conclusões O QOL-DCP demonstrou uma boa consistência interna, fiabilidade de teste-reteste, validade convergente e divergente. O QOL-DCP proporciona uma ferramenta promissora na avaliação de novas terapêuticas e para a medição de sintomas, do funcionamento e da QdV durante os cuidados de rotina.

INTRODUÇÃO

A discinesia ciliar primária (DCP) é um distúrbio genético raro e heterogêneo que se caracteriza por um défice de clearance mucociliar devido a uma função ciliar anómala. Os indivíduos com DCP apresentam-se normalmente com sintomas respiratórios neonatais inexplicados nos primeiros dias de vida,^{1,2} têm infecções sinopulmonares persistentes de início precoce, bronquiectasias na infância³ e declínio progressivo da função pulmonar.⁴ Esta situação

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Este trabalho avalia o desempenho da primeira medida da qualidade de vida relacionada com a saúde para adultos com discinesia ciliar primária (QOL-DCP), a fim de superar a falta de uma medida da evolução clínica nesta doença.

Que conclusão foi alcançada?

► A validação psicométrica demonstrou que o QOL-DCP é uma medida reportada pelos doentes fiável e válida para adultos com DCP.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este trabalho deu origem ao primeiro instrumento validado de avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde específico para a DCP, proporcionando assim uma medida promissora da evolução clínica para utilização em ensaios clínicos e na prática clínica.

pode conduzir a doença pulmonar terminal, tendo sido relatado que 25% dos doentes adultos com DCP nos EUA necessitaram de oxigénio a longo prazo ou de transplante pulmonar.⁵ A infertilidade masculina é frequente, uma vez que os flagelos do esperma apresentam uma ultraestrutura semelhante à dos cílios; não é clara a incidência de infertilidade feminina e de gravidez ectópica e explica-se por uma falta de motilidade dos cílios das trompas de Falópio. Os cílios embrionários nodais móveis contribuem para a assimetria esquerda/direita e quase metade dos doentes com DCP apresentam situs inversus, e 12% síndromes de heterotaxia, por vezes associadas a defeitos cardíacos congénitos complexos.⁶

As medidas da evolução clínica que têm sido utilizadas para avaliar a gravidade da doença na DCP incluem espirometria,⁴ TC torácica,^{3,7} RMN⁸ e índice de *clearance* pulmonar.⁹⁻¹² Todas estas medidas fisiológicas e radiológicas têm limitações no que toca à sensibilidade ou à aplicabilidade para monitorizar a progressão da doença. A Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento recomendam fortemente a utilização de medidas de evolução clínica em ensaios clínicos, avaliando o impacto da doença nos sintomas diários

Para citar: Behan L, Leigh MW, Dell SD, et al. Thorax 2017; 72:832-839.

do doente e no seu funcionamento (ex. físico, respiratório, social) além de medidas fisiológicas.¹³⁻¹⁵ As estratégias de tratamento da DCP foram necessariamente aplicadas a partir de outras doenças,¹⁶ em especial a fibrose quística, já que não foram testados nem aprovados medicamentos especificamente para a DCP. Um grande obstáculo à avaliação de novos tratamentos e à monitorização da progressão da doença é a falta de uma medida de evolução clínica específica da doença.¹⁸

Desenvolvemos, por conseguinte, medidas da qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) para avaliar o impacto da DCP em crianças, adolescentes e adultos, da perspetiva do doente.¹⁹ Apresentamos aqui a validação psicométrica da versão inglesa do QOL-DCP em adultos do Reino Unido, EUA e Canadá.

MÉTODOS

Participantes

Os participantes foram recrutados de centros de diagnóstico da DCP em todo o Reino Unido, EUA e Canadá. Eram elegíveis para participar adultos (≥ 18 anos de idade) com um diagnóstico positivo de DCP. Foram fornecidas informações sobre o estudo numa consulta ou por telefone. Os doentes tinham de cumprir os seguintes critérios de inclusão: (1) diagnóstico de DCP num dos centros de diagnóstico especificados, (2) idade ≥ 18 anos e (3) saber ler e falar inglês fluentemente. Os participantes do Reino Unido tinham recebido o seu diagnóstico num centro de diagnóstico inglês^{20,21} com base no fenótipo clínico e numa análise de vídeo a alta velocidade da função ciliar e/ou avaliação da ultraestrutura ciliar por microscopia eletrónica. Os participantes norte-americanos foram diagnosticados num centro de investigação especializado em DCP, com base em: fenótipo clínico compatível mais defeito na ultraestrutura ciliar e/ou identificação de mutações causadoras de doença bialélica num dos genes da DCP.

Escalas do QOL-DCP

A versão do QOL-DCP para adultos era composta por 49 itens,¹⁹ os quais foram preenchidos pelos doentes em formato eletrónico em casa ou na clínica, sempre que possível; foram fornecidos exemplares em «papel e caneta» aos doentes sem acesso à internet. O desenvolvimento do QOL-DCP seguiu os procedimentos e as análises recomendados pelas orientações da FDA sobre medidas de evolução clínica reportadas pelos doentes.¹⁵ Os testes anteriormente relatados de validade do conteúdo, o *score* de relevância clínica e testes cognitivos realizados em versões preliminares corroboraram os conceitos, os itens e as opções de escala do QOL-DCP.¹⁹ Os participantes receberam um número de estudo unívoco e uma hiperligação ao questionário *online*. Não foi incluída informação identificável e os dados foram capturados num servidor da Universidade de Southampton. A maioria das respostas utilizou uma escala de Likert de 4 pontos: de «não corresponde de todo» a «corresponde em grande medida» ou de «nunca» a «sempre». Na primeira vez que preencheram o QOL-DCP, os participantes preencheram também questionários genéricos: *Short-Form 36 Health Survey* (SF-36), o Questionário Respiratório de St. George abreviado (SGRQ-C) e uma medida centrada nos sintomas rinossinais: *Sino-Nasal Outcome Test 20* (SNOT-20). Os dados suplementares *online* incluem mais pormenores sobre este protocolo e estas medidas.

Análise estatística

Foram levadas a cabo análises estatísticas com o SPSS Statistics for Windows, V.21.0 (IBM, Armonk, Nova Iorque, EUA); $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Para estimar o tamanho da amostra necessário para calcular a consistência interna, utilizámos equações desenvolvidas por Bonett²² para identificar os tamanhos de amostra necessários para estabelecer o α de Cronbach. Esta fórmula utilizava parâmetros de precisão, número de itens e nível de fiabilidade. Para uma média de cinco itens por escala, um tamanho de amostra de 59 produziu um coeficiente de 0,70 com IC de 95%.

Avaliámos a distribuição das respostas para cada item e cada escala para procurar efeitos de chão e de teto. Realizámos uma análise multicaracterísticas para testar o ajuste entre os itens e as respetivas escalas hipotéticas versus escalas de comparação. Este tipo de análise foi desenvolvido para amostras de menor dimensão para as quais não se adequa uma análise fatorial. Estas análises avaliaram em que medida os itens se correlacionavam com as respetivas escalas hipotéticas versus escalas de comparação; considerámos necessárias correlações item/escala $\geq 0,40$ com a escala pretendida e correlações inferiores com as escalas de comparação.²³⁻²⁵ Considerámos efeitos de chão e de teto, utilizando $< 15\%$ de participantes como limiar para os *scores* mais altos e mais baixos para uma escala.²⁶

Fiabilidade

Investigou-se a consistência interna das escalas do QOL-DCP com valores α de Cronbach. O α de Cronbach produz um *score* de 0 a 1, sendo que um valor de $> 0,70$ indica uma boa consistência interna. Os itens eram retirados caso este procedimento gerasse uma maior consistência interna (i.e. α de Cronbach mais elevado) para aumentar a parcimónia e a eficiência do instrumento.^{27,28} As distribuições das respostas e as análises multicaracterísticas foram revistas numa série de teleconferências para decidir que itens poderiam ser retirados, o que nos permitiu reduzir o QOL-DCP, considerando a fiabilidade e a relevância clínica.

A fiabilidade teste-reteste foi avaliada com coeficientes de correlação intraclass (CCI) em doentes estáveis que preencheram o QOL-DCP uma segunda vez, 10-14 dias depois de terem preenchido as medidas do início do estudo. Um valor de CCI $> 0,60$ proporcionava uma evidência de boa estabilidade e $> 0,75$ de excelente estabilidade para cada escala.

Validade

Para que um questionário fosse conceptualmente válido, todos os itens, em conjunto, deveriam representar o conceito subjacente (HRQOL). A validade conceptual pode ser determinada testando o instrumento contra hipóteses. Formulámos a hipótese *a priori* de que as características clínicas (idade, sexo, FEV₁ e estado de *Pseudomonas*) teriam uma correlação com estados específicos (ex. o FEV₁ teria uma correlação com o funcionamento físico e sintomas nas vias aéreas superiores [validade conceptual]). Foram utilizadas as *guidelines* de Cohen para a interpretação dos coeficientes de correlação; as correlações entre 0,50 e 1,00 foram interpretadas como fortes, as correlações entre 0,30 e 0,50 como moderadas, as correlações entre 0,10 e 0,30 como reduzidas e as correlações $< 0,1$ como fracas.²⁹ Previmos igualmente que as escalas do QOL-DCP teriam correlações moderadas ($> 0,3$), utilizando a correlação de Spearman, sendo que as escalas genéricas (SF-36, SGRQ-C e SNOT-20) mediram conceitos semelhantes (validade convergente). Formulámos a hipótese de correlações reduzidas ou fracas ($< 0,3$) com escalas que mediam conceitos diferentes (validade divergente). Os pormenores das hipotéticas correlações encontram-se apresentados nos Quadros 4 e 5.

Medidas baseadas em distribuição com significância clínica

A diferença mínima clinicamente importante (DMCI) num *score* de QdVRS define-se como «a diferença mais reduzida de *score* no domínio de interesse que os doentes percecionam como benéfica e que determinaria, na ausência de efeitos secundários incómodos e custos excessivos, uma alteração da gestão do doente».³⁰ A DMCI pode ser determinada através de métodos baseados em âncoras e baseados em distribuição. Os métodos baseados em distribuição assentam nas distribuições estatísticas dos *scores* de QdVRS num determinado estudo. Neste estudo aplicámos dois métodos baseados em distribuição. Foram os seguintes: (1) Os DP dos *scores* médios das escalas do QOL-DCP foram divididos por 2 para estabelecer uma mudança de 1/2 DP e (2) o EP de medição (EPM) foi gerado para todos os *scores* QOL-DCP utilizando a fórmula seguinte: $SD\sqrt{1-\alpha}$ (DP=DP do *score* médio QOL-DCP no início do estudo α =fiabili-

dade da escala).³¹ Wyrwich *et al*³² sugeriram que uma diferença de 1 EPM corresponde frequentemente a uma DMCI.

Aprovação ética

O estudo foi aprovado pelo National Research Ethics Service, do Reino Unido (UK 07/Q1702/109), a Comissão de Ética na Investigação do Hospital for Sick Children de Toronto, no Canadá, e as Comissões de Análise Institucional da Universidade da Carolina do Norte, Chapel Hill. Obteve-se o consentimento por escrito antes da participação.

RESULTADOS

Participantes

Entre abril de 2014 e março de 2016, foram recrutados 72 adultos, ligeiramente mais do que os necessários para estabelecer a fiabilidade. O Quadro 1 apresenta as características dos participantes. Foi preciso um tempo médio de 8 minutos (DP=5) para preencher o protótipo de 49 itens.

Desenvolvimento de escalas

Recorreu-se a uma análise multicaracterísticas para gerar 10 hipóteses de escalas: funcionamento físico, funcionamento emocional, papel funcional e funcionamento social, carga de tratamentos, vitalidade, percepções de saúde, sintomas nas vias aéreas superiores, sintomas nas vias aéreas inferiores e sintomas nos ouvidos e na audição. A análise da distribuição das respostas aos itens e das análises multicaracterísticas permitiu-nos reduzir o questionário, retirando nove itens redundantes, que não eram fortemente recomendados ou que não tinham uma forte correlação com a escala para que estavam designados (ver quadro suple-

mentar *online* E1). O QOL-DCP final é composto por 40 itens em 10 escalas, as quais foram submetidas a uma análise psicométrica adicional (ver quadro suplementar *online* E2).

As análises do QOL-DCP de 40 itens confirmaram que todos os itens tinham correlações fortes ($\geq 0,63$) com as respectivas escalas pretendidas. Foram observados poucos efeitos de chão e de teto, com exceção de: (1) efeitos de chão na escala de funcionamento social (16,7 % dos inquiridos tiveram *scores* baixos) e (2) foram determinados efeitos de teto nas escalas de funcionamento físico e de ouvidos e audição, com 23,9% e 18,1% dos inquiridos com os valores mais elevados no *score*, respetivamente.

Fiabilidade: consistência interna e fiabilidade teste-re-teste

As escalas do QOL-DCP tinham uma consistência interna moderada a forte (0,74 a 0,94). Trinta e cinco participantes repetiram o QOL-DCP passados 10-14 dias, proporcionando evidências de estabilidade em todas as escalas, com CCI de 0,73 a 0,96 (Quadro 2).

Validade

Tínhamos formulado a hipótese de que os grupos etários de idade mais avançada relatariam um pior funcionamento físico, uma menor vitalidade e mais sintomas (Quadro 3). Os *scores* médios de funcionamento físico foram significativamente piores nas pessoas mais velhas; a média dos *scores* para a faixa etária de 18-22 anos era de 88,21 (DP=15,81), diminuindo para 49,33 (DP=34,88) na faixa etária de >55 anos ($p<0,001$). Os *scores* respiratórios mais baixos assumiram os valores mais elevados nos grupos etários mais jovens (18-22 anos; $M=58,76$ [DP=16,72]) e mais velhos (>55 anos [$M=55,00$ (SD=24,21)]) e os piores valores na faixa etária de 37-55 anos ($M=36,30$ DP=19,90). Para os doentes com relato de *Pseudomonas aeruginosa*, foram relatados *scores* médios inferiores para o funcionamento físico e para os sintomas nas vias aéreas superiores; estes não alcançaram no entanto significância estatística. Para a função pulmonar, os *scores* de funcionamento físico foram significativamente inferiores nos indivíduos com uma função pulmonar deficitária, embora não se tenham determinado associações significativas nos *scores* dos sintomas nas vias aéreas superiores e inferiores.

De acordo com a hipótese formulada, as mulheres relataram sintomas nas vias aéreas inferiores significativamente piores ($p=0,004$) (Quadro 3). Embora os *scores* médios da carga de tratamentos tenham sido mais elevados nos homens, não atingiram significância estatística ($p=0,052$). Não se registou igualmente uma diferença significativa entre homens e mulheres na escala de funcionamento social (Quadro 3).

A validade convergente foi testada analisando as correlações entre escalas que mediam conceitos similares no QOL-DCP e outras escalas validadas: SNOT-20 (vias aéreas superiores), SF-36 (estado de saúde genérico) e SGRQ-C (vias aéreas inferiores) (Quadro 4). Como esperado, foram encontradas fortes associações entre os sintomas nas vias aéreas superiores no QOL-DCP e o *score* total no SNOT-20 ($r=0,60$, $p<0,01$). Foram também observadas correlações fortes entre os sintomas nas vias aéreas inferiores no QOL-DCP e sintomas no SGRQ-C ($r=0,69$, $p<0,001$). No SF-36, de acordo com a hipótese formulada, determinámos correlações fortes entre o funcionamento físico e a escala física do QOL-DCP ($r=0,83$, $p<0,001$), entre papel-físico e papel funcional no QOL-DCP ($r=0,83$, $p<0,001$) e saúde mental com a escala de funcionamento emocional do QOL-DCP ($r=0,73$, $p<0,001$). Pelo contrário, conforme a hipótese formulada, foram determinadas correlações muito mais fracas entre os *scores* no QOL-DCP e questionários genéricos que mediam conceitos dissimilares (validade divergente). Por exemplo, os sintomas de ouvidos e audição do QOL-DCP tinham uma correlação fraca com o papel funcional ($r=0,39$, $p<0,001$) no SF-36 (Quadro 4). De modo semelhante, a escala de sintomas nas vias aéreas inferiores do QOL-DCP tinha uma correlação mais forte do que a escala das vias aéreas superiores, que se centrava em sintomas sinusais, com sintomas no SGRQ-C.

Quadro 1 Características dos participantes por país de residência

	Reino Unido N=34	EUA e Canadá N=38
Sexo feminino, n (%)	20 (58,8)	29 (76,3)
Idade		
Média em anos (DP)	34,8 (17,3)	31,0 (12,9)
Intervalo	18-79	18-65
18-32 anos, n (%)	22 (64,7)	24 (63,2)
33-55 anos, n (%)	4 (11,8)	12 (31,6)
>55 anos, n (%)	8 (23,5)	2 (2,6)
FEV ₁ % prevista		
Média (DP)	72 (26)	66 (19)
Intervalo	26-115	33-101
>80%, n (%)	12 (35)	8 (21)
Dados em falta, n (%)	1 (3)	1 (3)
Desenvolvimento passado/actual de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)		
Dados em falta, n (%)	11 (32)	23 (61)
	2 (6)	1 (3)
Educação, n (%)		
Segundo nível ou inferior	11 (32)	8 (21)
Algun nível superior	4 (12)	7 (19)
Licenciatura/Pós-graduação	16 (47)	21 (55)
Dados em falta	3 (9)	2 (5)
Situação profissional, n (%)		
Empregado a tempo parcial ou tempo inteiro	18 (52,9)	7 (18,4)
Trabalha em casa a tempo inteiro	1 (2,9)	13 (34,2)
Frequenta cursos educativos fora de casa	7 (20,6)	6 (15,8)
Frequenta cursos educativos em casa	0 (0)	3 (7,9)
Não trabalha por motivos de saúde	3 (8,8)	2 (5,3)
Não trabalha por outro motivo	3 (8,8)	6 (15,8)
Reformado	2 (5,9)	1 (2,6)
Etnia, n (%)		
Branco	32 (94,1)	31 (81,6)
Negro	0 (0)	0 (0)
Hispanico	0 (0)	2 (5,3)
Asiático	0 (0)	2 (5,3)
Outras	2 (5,9)	1 (2,6)
Dados em falta	0 (0)	2 (5,3)

Quadro 2 Consistência interna das escalas do QOL-DCP medida por α de Cronbach e fiabilidade de teste-reteste medida por CCI

Escalas do QOL-DCP (adultos)	N.º de itens	Média (DP) das escalas	α de Cronbach N=72	CCI (IC de 95%) N=35
Funcionamento físico	5	70,51 (30,37)	0,94	0,94 (0,89 a 0,97)
Funcionamento emocional	5	73,68 (19,56)	0,83	0,91 (0,82 a 0,95)
Funcionamento em tratamento	4	60,80 (23,70)	0,75	0,92 (0,82 a 0,96)
Funcionamento social	3	38,11 (29,47)	0,74	0,73 (0,47 a 0,87)
Papel funcional	4	64,23 (28,98)	0,86	0,94 (0,88 a 0,97)
Perceção de saúde	4	51,16 (26,32)	0,83	0,91 (0,82 a 0,95)
Vitalidade	3	53,76 (21,93)	0,79	0,88 (0,75 a 0,94)
Sintomas nas vias aéreas superiores	4	45,83 (26,76)	0,83	0,91 (0,81 a 0,95)
Sintomas nas vias aéreas inferiores	6	47,30 (15,49)	0,83	0,92 (0,85 a 0,96)
Sintomas nos ouvidos e na audição	2	61,81 (28,59)	0,79	0,96 (0,87 a 0,97)

Um α de Cronbach >0,7 indica uma boa consistência interna. CCI >0,6 indica uma boa estabilidade e >0,75 uma excelente estabilidade das escalas. CCI, coeficientes intraclass; PCD, discinesia ciliar primária; QOL, qualidade de vida (QdV).

Quadro 3 Scores médios nas escalas do QOL-DCP e DP para as características dos participantes para as quais tínhamos formulado *a priori* a hipótese de associação

	Funcionamento físico	Funcionamento social	Vitalidade	Carga de tratamentos	Sintomas nas vias aéreas superiores	Sintomas nas vias aéreas inferiores
Sexo	-					
Masculino (n=23)		43,96 (32,74)	-	69,61 (19,75)	-	58,70 (15,32)
Feminino (n=49)		35,37 (27,74)		57,62 (24,37)		43,20 (20,36)
		p=0,284		p=0,052		p=0,004
Idade						
18-22 anos (n=26)	88,21 (15,81)	-	58,55 (20,50)	-	46,47 (23,35)	58,76 (16,72)
23-36 anos (n=21)	69,21 (29,63)		52,91 (20,20)		43,26 (30,80)	40,21 (19,63)
37-55 anos (n=15)	56,88 (32,35)		46,66 (20,30)		42,22 (27,72)	36,30 (19,90)
>55 anos (n=10)	49,33 (34,88)		48,88 (23,54)		55,00 (26,41)	55,00 (24,21)
	p<0,001		p=0,355		p=0,655	p=0,001
<i>Pseudomonas</i>						
Sim (n=34)	63,92 (38,43)	-	-	-	43,63 (26,75)	44,12 (20,51)
Não (n=35)	76,38 (26,78)				48,57 (27,08)	52,22 (21,86)
	p=0,092				p=0,448	p=0,117
FEV ₁ % prevista						
<40 (n=11)	41,82 (30,12)	-	-	-	59,09 (24,28)	44,44 (26,99)
≥40 a <60 (n=14)	63,81 (32,94)				45,83 (26,90)	42,86 (25,17)
≥60 a <75 (n=16)	77,33 (29,04)				41,67 (28,87)	48,88 (17,21)
≥75 (n=29)	80,46 (23,70)				43,68 (26,51)	51,92 (19,49)
	p<0,02				p=0,364	p=0,563

DCP, discinesia ciliar primária; QOL, qualidade de vida (QdV).

Resumo das medidas baseadas em distribuição

Foi estimada a DMCI com base em análises de distribuição (Quadro 5). Utilizando um DP de 0,5 dos *scores* no início do estudo, as estimativas de DMCI variaram de 3,2 pontos (sintomas nas vias aéreas inferiores) e 15,2 pontos (funcionamento físico). Utilizando valores de EPM derivados dos *scores* no início do estudo, os valores variaram de 6,4 pontos (sintomas nas vias aéreas inferiores) e 15,0 pontos (funcionamento social).

DISCUSSÃO

Demonstrámos que o QOL-DCP (versão para adultos) é um instrumento válido para medir a QdVRS em doentes com DCP. Os testes psicométricos confirmaram que a nossa medida é robusta, fiável e válida. O QOL-DCP foi desenvolvido no Reino Unido e na América do Norte para garantir uma equivalência entre culturas em países de língua inglesa.¹⁹ O QOL-DCP foi já traduzido para dinamarquês, holandês, alemão (desenvolvido e validado linguisticamente para a Alemanha e Suíça), grego e francês; estão igualmente em curso traduções para turco, árabe, castelhano (europeu), italiano e castelhano (América Latina). Esta abordagem internacional é importante para as doenças raras, já que são necessários ensaios clínicos multinacionais para recrutar doentes suficientes.

O nosso estudo envolveu o recrutamento de 72 doentes com DCP de centros na América do Norte (n=38) e no Reino Unido (n=34). Estão representados no estudo todas as faixas etárias e os participantes apresentavam uma gama de gravidades da doença (FEV₁ % previsto: 26 %-115 %). Este esforço colaborativo permi-

tiu-nos recrutar participantes suficientes com esta doença rara. Contudo, tendo em conta a dimensão moderada da população do estudo, realizámos uma análise multicaracterísticas para desenvolver as escalas e não uma análise fatorial exploratória (que exigiria >200 doentes), ou análises mais complexas como a análise de Rasche (que exigiria >100 doentes).³³ A análise multicaracterísticas corroborou as bases conceptuais de 10 escalas com 40 itens e foi recomendada para utilização no desenvolvimento de medidas da QdVRS, que se prevê apresentarem correlações entre vários domínios (ex. um aumento dos sintomas respiratórios conduzirão provavelmente a um menor funcionamento físico). O QOL-DCP apresentou excelentes correlações item/total e uma forte consistência interna em todas as escalas (α de Cronbach 0,74 a 0,94). Análises mais complexas, incluindo uma análise fatorial e uma análise de Rasche, poderão ser uma opção em estudos futuros, caso consigamos recrutar amostras de maior dimensão.

Todas as escalas eram estáveis numa análise da fiabilidade de teste-reteste ao longo de 10-14 dias. O QOL-DCP apresentou uma correlação com medidas genéricas da QdVRS (SF-36, SGRQ-C, SNOT-20). Conforme se esperava, verificaram-se relações mais fortes entre escalas que avaliavam conceitos similares comparativamente com dissimilares. De acordo com a hipótese formulada, os *scores* de funcionamento físico apresentaram os valores mais elevados nos indivíduos com FEV₁ >75%. Contudo, o FEV₁ não estava correlacionado com as escalas de sintomas nas vias aéreas inferiores. O FEV₁ poderá ser uma medida deficitária da gravidade da doença em doentes com DCP, como se demons-

Quadro 4 Testes de validade convergente: Coeficientes de correlação de postos de Spearman entre escalas do QOL-DCP e medidas genéricas da QdVRS (SNOT-20, SGRQ-C e SF-36)

Escalas do QOL-DCP	SF-36									
	SGRQ-C					Funcionamento físico				
	Total	Sintomas	Atividade	Impactos	Funcionamento físico	Papel físico	Dor física	Saúde geral	Vitalidade	Funcionamento social
Físico	0,51	-0,83	-0,78	-0,85	-0,74	0,83	0,79	0,54	0,65	0,62
Emocional	-0,48	-0,52	-0,04	-0,47	-0,54	0,47	0,55	0,63	0,61	0,67
Tratamento	-0,61	-0,67	-0,61	-0,54	-0,65	0,54	0,67	0,66	0,54	0,50
Social	-0,21	-0,43	-0,40	-0,28	-0,48	0,34	0,35	0,42	0,46	0,28
Papel	-0,60	-0,80	-0,73	-0,67	-0,78	0,73	0,84	0,79	0,69	0,72
Saúde	-0,64	-0,84	-0,76	-0,72	-0,84	0,71	0,79	0,87	0,79	0,76
Vitalidade	-0,46	-0,63	-0,67	-0,49	-0,59	0,59	0,56	0,72	0,75	0,52
Vias aéreas superiores	-0,60	-0,39	-0,31	-0,31	-0,39	0,36	0,51	0,48	0,35	0,42
Vias aéreas inferiores	-0,53	-0,72	-0,69	-0,61	-0,69	0,59	0,69	0,75	0,67	0,59
Ouvidos e audição	-0,57	-0,47	-0,40	-0,36	-0,49	0,51	0,49	0,66	0,55	0,51

Formulamos a priori a hipótese de escalas com correlações mais fortes (mais próximas de 1 ou -1); estas correlações estão sombreadas a azul escuro.
QdVRS, qualidade de vida relacionada com a saúde;
DCP, discinesia ciliar primária; QOL, qualidade de vida (QdV; SF-36, Medical Outcome Survey Short Form-36); SGRQ-C, Questionário Respiratório de St. George (um score mais alto indica uma pior QdVRS).

Quadro 5 Resumo dos critérios baseados em distribuição para determinar uma alteração clínica mínima utilizando DP de 0,5 da média e EP de medição (EPM) para cada uma das escalas do QOL-DCP

Escalas do QOL-DCP (adultos)	0,5 DP	EPM
Físico	15,2	7,4
Emocional	4,1	8,1
Tratamento	6,0	11,9
Social	7,5	15,0
Papel	5,4	10,8
Percepção de saúde	5,5	10,9
Vitalidade	3,8	7,6
Vias aéreas superiores	5,5	11,0
Vias aéreas inferiores	3,2	6,4
Ouvidos e audição	6,6	13,1

DCP, discinesia ciliar primária; QOL, qualidade de vida (QdV).

trou em estudos que revelaram uma espirometria normal em indivíduos com alterações pulmonares estruturais substanciais na TC torácica.³ Recomendamos a investigação futura da associação entre o QOL-DCP e outras medidas de evolução clínica que avaliem a gravidade da doença na DCP, por ex. TC torácica,³ ⁷ RMN⁸ e índice de *clearance* pulmonar⁹⁻¹².

Um agravamento da QdV com a idade foi descrito anteriormente num estudo sobre a DCP que recorreu a medidas genéricas³⁴, tendo este estudo determinado também reduções com o avançar da idade, tanto no funcionamento físico como nos sintomas nas vias aéreas inferiores. É interessante notar que o *score* QOL-DCP mais baixo nas escalas de sintomas nas vias aéreas superiores e inferiores foi registado na nossa faixa etária de 37-55 anos, sendo que os *scores* aumentaram novamente na faixa etária >55 anos. Além do mais, a faixa etária >55 anos apresentava um FEV₁ significativamente inferior comparativamente com a faixa etária mais jovem combinada (p=0,019). Isto poderá refletir dificuldades específicas para esta faixa etária mais jovem comparativamente com os mais velhos, por exemplo, falta de tempo para integrar os tratamentos por motivos profissionais ou familiares ou talvez um efeito de sobrevivência, ou seja, os que sobreviveram a 55 anos poderão ter sintomas mais ligeiros. Isto vem realçar o tipo de informação matizada que se pode derivar das medidas de QdVRS, refletindo o impacto da gestão da doença (i.e. adesão aos tratamentos prescritos) e da progressão da doença. Deve usar-se de precaução na interpretação destes achados com um tamanho de amostra limitado em cada faixa etária.

Ao promover o debate sobre temas de importância para os doentes, os médicos podem centrar a atenção nas percepções dos doentes sobre a sua doença, promovendo cuidados colaborativos e uma tomada de decisões médicas partilhada. Adicionalmente, as percepções dos doentes de uma melhoria no funcionamento que não se reflitam noutras evoluções clínicas fisiológicas poderão ser fatores importantes para promover a adesão aos tratamentos.

O QOL-DCP foi também desenvolvido para crianças (6-12 anos), adolescentes (13-17 anos) e pais (em representação) de crianças de 6-12 anos. O QOL-DCP foi traduzido para seis versões noutras línguas conceptual e linguisticamente equivalentes; estão em curso várias outras traduções, seguindo cada uma um processo protocolado de tradução e retroversão, seguida de testes cognitivos. Está em curso a validação das restantes ferramentas específicas de idade e em diferentes línguas.

Tínhamos previsto medir a responsividade neste estudo. Solicitou-se aos participantes que contactaram a equipa do estudo próximo do início de uma exacerbação respiratória que preenchessem o questionário durante uma exacerbação respiratória. Contudo, apenas 10 participantes relataram uma exacerbação na duração relativamente curta do estudo e os períodos entre os estados de bem-estar e mal-estar variavam consideravelmente de doente para doente (mediana de 54 dias, intervalo 3-152 dias). Apesar do número reduzido de doentes que preencheu o QOL-

DCP durante uma exacerbação (n=10), a maioria das escalas evidenciaram *scores* médios piores comparativamente com o estado estável do doente. Os *scores* para três subescalas não se alteraram durante as exacerbações (sintomas de ouvidos e audição, funcionamento social e emocional) (Figura 1), o que sugere talvez que as exacerbações torácicas têm efeitos mínimos nestes domínios de funcionamento. Foram igualmente observados resultados estatisticamente significativos (ver quadro suplementar *online* E3); foi no entanto difícil a sua interpretação, considerando os números reduzidos. O QOL-DCP está atualmente a ser utilizado num estudo aleatorizado controlado sobre profilaxia com azitromicina na DCP;35 pretendemos avaliar a responsividade do tratamento neste estudo.

A versão para adultos do QOL-DCP está pronta a utilizar em ensaios clínicos para avaliar os benefícios de medicamentos ou de intervenções não farmacológicas. Pode também ser utilizado para compreender o curso natural e a progressão da doença no que toca ao funcionamento físico, emocional, social e papel funcional. Propomos além disso o QOL-DCP como ferramenta a utilizar em avaliações anuais, já que proporciona uma avaliação abrangente do bem-estar percebido pelo doente.

Antes de se poder utilizar o QOL-DCP efetivamente para avaliar estudos interventivos, é importante determinar o *score* DMCI para que seja possível interpretar alterações nos *scores*. Realizámos uma análise preliminar para estimar a DMCI através de métodos de distribuição. Considera-se que este método apenas corrobora uma DMCI com uma intervenção necessária para produzir uma determinação precisa de alteração. O QOL-DCP está atualmente

a ser incluído no primeiro ensaio clínico aleatorizado sobre a DCP. Será assim mais fácil determinar a DMCI para cada escala.

Em suma, desenvolvemos¹⁹ e validámos o primeiro instrumento de QdVRS específico para a DCP. O QOL-DCP é válido e fiável; é curto e fácil de preencher pelos doentes e proporciona uma medida de evolução clínica promissora para utilização em ensaios clínicos e na prática clínica.

Afiliações dos autores

¹Primary Ciliary Dyskinesia Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

²NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK

³Academic Unit of Clinical and Experimental Sciences Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

⁴School of Applied Psychology, University College Cork, Cork, Ireland ⁵Department of Pediatrics and Marsico Lung Institute, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA

⁶Division of Respiratory Medicine, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

⁷Child Health Evaluative Sciences, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

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

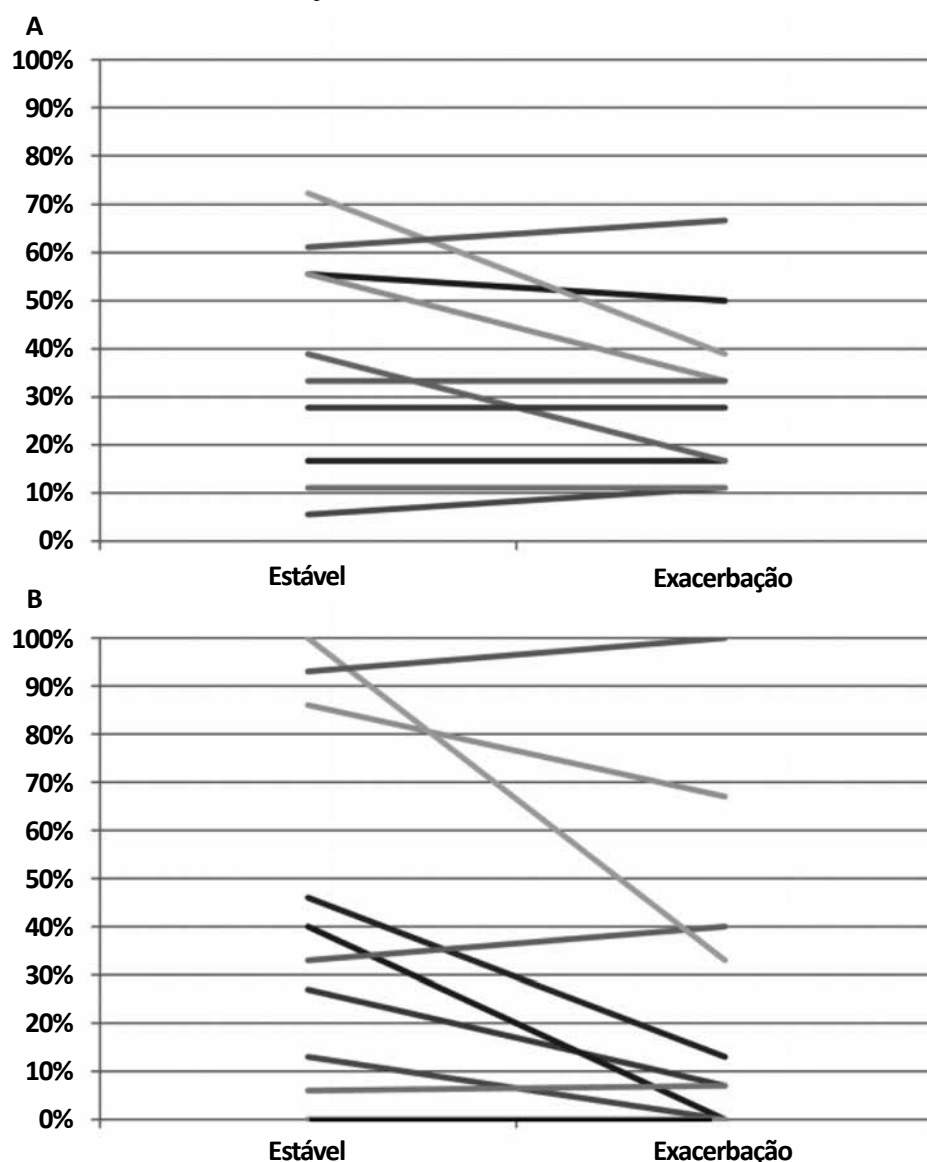
⁹Institute of Health Policy, Management and Education, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁰Department of Psychology, University of Miami, Coral Gables, Florida, USA

Agradecimentos Agradecemos a colaboração contínua com outros Investigadores Principais do Site e Coordenadores dos Estudos Líderes nos Distúrbios Genéticos do Apuramento Mucociliar que recrutaram adultos com discinesia ciliar primária (PCD) para este estudo, incluindo Michael R Knowles, MD e Kelli M Sullivan da Universidade do Norte Carolina em Chapel Hill, Carolina do Norte; Thomas W Ferkol, MD e Jane Quante da Escola de Medicina da Universidade de Washington, St Louis, MO; e Melody Miki no The Hospital for Sick Children, Universidade de Toronto, Toronto, Ontário, Canadá. Agradecemos aos participantes neste estudo. Membros da Fundação PCD, da América do Norte (Diretor, Michele Manion) e PCD Support Group, Reino Unido (presidente, Fiona Copeland) contribuíram para todos os aspectos da conduta do estudo.

Contribuições MWL, SDD, ALQ e JSL criaram o conceito para este estudo. Todos os autores contribuíram para o desenho do estudo. JSL e LB geriram a conduta do estudo e analisaram os dados. LB, MWL, SDD, ALQ e JSL discutiram os dados analisados e concordaram com o QOL-PCD resultante de 40 itens. LB redigiu o manuscrito. Todos os autores contribuíram para as iterações e aprovaram o documento final. A JSL é responsável pela precisão e integridade dos dados

Figura 1 Diferença de qualidade de vida na discinesia ciliar primária entre uma situação de estabilidade no início do estudo e um dia, durante uma exacerbação. (A) *Scores* de sintomas nas vias aéreas inferiores. (B) Funcionamento físico (n=10).



Financiamento Esta pesquisa foi financiada através de um apoio a JSL, ALQ e MWL por financiamento do Sétimo Programa-Quadro da União Europeia, sob o número EC-GA 305404 BESTCLIA; por concessão de apoio a SDD e MWL: U54HL096458 dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) através dos Distúrbios Genéticos do Mucociliar Clearance Consortium, uma iniciativa do NIH Office of Rare Diseases Research do National Center for Advancing Translational Science e o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue; por concessão de apoio à SDD pela Maya's March, The Hospital Fundação Sick Children, Toronto, Ontário, Canadá; ALQ foi apoiada por uma bolsa iniciada pelo investigador, da Gilead Sciences; O National PCD Center em Southampton é contratado e financiado pelo NHS England. Pesquisa em Southampton é apoiada por NIHR Southampton Respiratory Biomedical Research Unit, NIHR Wellcome Trust Clinical Research Facility e The AAR Charity (Reg. No. 1129698). JSL, MWL e LB são membros da ERS Task Force PCD Diagnostics (ERS TF-2014-04) e a ação COST Action BEAT-PCD financiada pela UE (BM1407).

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo National Research Ethics Service, UK (UK 07 / Q1702 / 109), o Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital for Sick Children em Toronto, Canadá e pelos Boards de Revisão Institucional da Universidade do Norte Carolina, Chapel Hill.

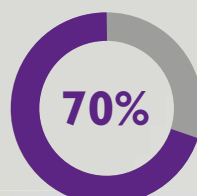
Proveniência e revisão por pares Não comissionado; revisão externa por pares.

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

REFERÊNCIAS

- Mullowney T, Manson D, Kim R, *et al.* Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014;134:1160-6.
- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, *et al.* PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016;47:1103-12.
- Magliome N, Bush A, Montella S, *et al.* Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT? *Pediatr Pulmonol* 2012;47:498-504.
- Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, *et al.* Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1262-8.
- Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, *et al.* Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:459-67.
- Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T, *et al.* Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest* 2014;146:1176-86.
- Magnin ML, Cros P, Beydon N, *et al.* Longitudinal lung function and structural changes in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:816-25.
- Montella S, Magliome N, Bruzzese D, *et al.* Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease. *Respirology* 2012;17:87-91.
- Green K, Buchwald FF, Marthin JK, *et al.* Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2012;67:49-53.
- Irving SJ, Ives A, Davies G, *et al.* Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:545-9.
- Boon M, Vermeulen FL, Gysmans W, *et al.* Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2015;70:339-45.
- Nyilas S, Schlegelend A, Yammine S, *et al.* Further evidence for an association between LCI and FEV1 in patients with PCD. *Thorax* 2015;70:896.
- Apollone G, De Carli G, Brunetti M, *et al.* Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues. An assessment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. *Pharmacoeconomics* 2001;19:187-95.
- European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use (CMHP). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. 2005. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001238.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4 (accessed 21 Feb 2017).
- US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Dec 2009. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf (accessed 21 Feb 2017).
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, *et al.* Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J* 2009;34:1264-76.
- Lucas JS, Carroll M. Primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: different diseases require different treatment. *Chest* 2014;145:674-6.
- Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:220-32.
- Lucas JS, Behan L, Dunn Galvin A, *et al.* A quality-of-life measure for adults with primary ciliary dyskinesia: QOL-PCD. *Eur Respir J* 2015;46:375-83.
- Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, *et al.* Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2014;99:850-6.
- Lucas JS, Chetcuti P, Copeland F, *et al.* Overcoming challenges in the management of primary ciliary dyskinesia: the UK model. *Paediatr Respir Rev* 2014;15:142-5.
- Bonetti DG. Sample size requirements for testing and estimating coefficient alpha. *J Educ Behav Stat* 2002;27:335-40.
- Hays RD, Hayashi T. Beyond internal consistency reliability: rationale and user's guide for multitrait analysis program on the microcomputer. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1990;22:167-75.
- Campbell DT, Fiske DW. Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull* 1959;56:81.
- Hays RD, Anderson R, Revicki D. Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993;2:441-9.
- Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, *et al.* Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34-42.
- Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
- Hays RD, Revicki D. Reliability and validity (including responsiveness). *Assessing Qual Life Clin Trials* 2005;2:25-39.
- Cohen R. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10: 407-15.
- Cella D, Eton DT, Lai JS, *et al.* Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the functional assessment of cancer therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:547-61.
- Wywrych KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999;52:861-73.
- Chen WH, Lenderking W, Jin Y, *et al.* Is Rasch model analysis applicable in small sample size pilot studies for assessing item characteristics? An example using PROMIS pain behavior item bank data. *Qual Life Res* 2014;23: 485-93.
- McManus IG, Mitchison HM, Chung EMK, *et al.* Primary ciliary dyskinesia (Siewert's/ Kartagener's syndrome): respiratory symptoms and psycho-social impact. *BMC Pulm Med* 2003;3:4.
- Kobbernaegel HE, Buchwald FF, Haarman EG, *et al.* Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-center randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med* 2016;16:104.

Os doentes têm 70% probabilidade de obter melhor resposta com Seretaide do que duplicar a dose de ICS*† (p=0.002)¹



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

¹Doentes com mais de 1 exacerbação no ano anterior.

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

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Seretaide Diskus, Seretaide Inhalador. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada inalação de Seretaide Diskus disponibiliza uma dose administrada de 47 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 92, 231 ou 460 microgramas de propionato de fluticasona. Isto corresponde a uma repetição única de 50 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona. Cada dose calibrada de Seretaide Inhalador contém 25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona. Isto é equivalente a uma dose liberada de 21 microgramas de salmeterol e 94, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona. **FORMA FARMACÉUTICA** Seretaide Diskus Pó para inalação, em reparte único. Seretaide Inhalador: suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Asma: tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β₂ de longa duração de ação e corticosteroide inalado), i.e. em doentes não controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β₂ de curta duração de ação inalado, quando necessário, ou em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β₂ de longa duração de ação. A dosagem de Seretaide Diskus 50 microgramas/100 microgramas não é adequada em adultos e crianças com asma grave. Seretaide Diskus DPOC: tratamento sintomático de doentes com DPOC, com VEm% <60% do previsto normal (pré-broncodilatador) e antecedentes de exacerbações repetidas que apresentem sintomas significativos, apesar da terapêutica broncodilatadora regular. **POSOLÓGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Via inalatória. Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Seretaide tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos. Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dose que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitam de um agonista β₂ de longa duração de ação, a dose de Seretaide pode ser titulada para uma administração diária. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia, esta deve ser de manhã ou de noite conforme o doente apresentar respetivamente uma história de sintomatologia diurna ou noturna. Os doentes deverão receber a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. **Adultos e adolescentes (≥ 12 anos): Seretaide Diskus** uma inalação de 50 microgramas de salmeterol e 100, 250 ou 500 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. **Seretaide Inhalador**: duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Poderá considerar-se utilizar Seretaide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente, para os quais um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada de Seretaide Diskus é de uma inalação de 50 microgramas de

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



**vs adicionar LTRA

As cefaleias e a nasofaringite são os efeitos secundários mais frequentes²

Doente fictício. Apenas para uso ilustrativo

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

prolongado com doses elevadas de corticosteroides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal. O rinitis (e outros inibidores potentes do CYP3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumonia e bronquite) em doentes com DPOC. Doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo (<25 kg/m²) e doentes com doença muito grave (VEm% <30%) apresentaram o maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. A segurança e eficácia de Seretaide Inhalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC. O uso concomitante de etconazolo sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica a salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.ex. prolongamento do intervalo QTc e palpitações). **População pediátrica** Crianças e adolescentes <16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente ≥ 1000 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. Consultar RCM completo. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** Muito frequentes: cefaleias, nasofaringite. Frequentes: candidíase da boca e garganta, pneumonia, bronquite, hipocalcémia, irritação da garganta, rouquidão/disfonia, sinusite, contusões, câbrax musculares, fraturas traumáticas, antrax e melioidose. Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade: urticária, sintomas respiratórios (dopria), hipertensão, ansiedade, alterações do sono, tremor, cataratas, palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular e angina de peito. Raros: candidíase esofágica, angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (broncopneumonia), reações anafiláticas incluindo choque anafilático. Síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, alterações comportamentais incluindo hipervigilância psicótica e irritabilidade (predominantemente em crianças), glaucoma, arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrasístoles), broncopneumopatia paradoxal. **Desconhecidos**: depressão, agressividade (predominantemente em crianças). **TITULAR DA AIM:** Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda, R. Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque, Miraflores 4495-131 Alges. **DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** março 2015. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Escala B Regime Geral 65% Regime Especial 84% Medicamento Sujeito a Receta Médica. Para mais informações ou em caso de suspeita de acontecimento adverso contactar o Departamento Médico da GlaxoSmithKline - Telef: +351 21 412 95 00.

SERETAIDE
Salmeterol e Propionato de fluticasona

Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda.
R. Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque, Miraflores 1499-013 Alges, Portugal
Tel: + 351 21 412 95 00 Fax: + 351 21 412 18 57 N.º Cont: 500 127328

TB em profissionais de saúde do Reino Unido: uma análise de coorte em 2009-2013

Jennifer A Davidson,¹ Maeve K Lalor,¹ Laura F Anderson,^{1,2} Surinder Tamne,¹ Ibrahim Abubakar,^{1,3} H Lucy Thomas¹

¹Respiratory Diseases Department, Centre for Infectious Disease Surveillance and Control, National Infection Service, Public Health England, London, UK

²Global TB, World Health Organization, Geneva, Switzerland

³Centre for Infectious Disease Epidemiology, University College London, London, UK

Correspondência para

Jennifer A Davidson, Public Health England, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK; jennifer.davidson@phe.gov.uk

Recebido a 4 de novembro de 2016

Revisto a 10 de janeiro de 2017

Aceite a 14 de janeiro de 2017

Publicado primeiro online a 17 de fevereiro de 2017

RESUMO

Objetivos Descrever a carga de TB em profissionais de saúde (PF) do Reino Unido e determinar se os PF estão sujeitos a um risco acrescido de TB devido a exposição ocupacional.

Métodos Análise de coorte retrospectiva de dados de vigilância e genotipagem nacionais do Reino Unido, entre 2009 e 2013. A taxa de TB em PF foi comparada com não-PF para calcular os rácios de taxas de incidência estratificadas por país de nascimento.

Resultados Foram notificados 2320 casos de TB em PF no período de estudo, 85 % dos quais tinham nascido no estrangeiro. A taxa de TB em PF foi de 23,4 (IC 95% 22,5 a 24,4) por cada 100 000, comparativamente com 16,2 (IC 95% 16,0 a 16,3) por cada 100 000 em não-PF. Depois de estratificar por país de nascimento, não se observou uma maior incidência de TB em PF para a maioria dos países de nascimento, incluindo os indivíduos nascidos no Reino Unido. Utilizando dados combinados de genotipagem e epidemiológicos, entre 2010 e 2012 foram identificados apenas 10 acontecimentos confirmados de transmissão nosocomial que envolviam PF. Entre estes, apenas dois envolviam a transmissão para doentes.

Conclusões A ausência de um risco acrescido de TB após a estratificação por país de nascimento e os muito reduzidos acontecimentos de transmissão que envolveram transmissão nosocomial no Reino Unido sugerem que a TB em PF no Reino Unido não é geralmente adquirida por exposição ocupacional no Reino Unido. A maioria dos casos de PF nascidos no estrangeiro resultará provavelmente da reativação de uma infeção por TB latente (ITBL) adquirida fora do país e a sua prevenção mediante a vacinação com BCG no Reino Unido não será provavelmente bem-sucedida. A realização de testes e o tratamento da ITBL em PF com exposição a países com uma elevada carga de TB deverá ser o foco das atividades preventivas de saúde ocupacional.

INTRODUÇÃO

A TB em profissionais de saúde (PF) tem implicações para a saúde pública e a saúde ocupacional. Os PF encontram-se em potencial risco de infeção devido a exposição ocupacional¹ e a existência de doença pulmonar ativa em PF representa um risco de transmissão nosocomial a colegas e doentes. No Reino Unido, um estudo realizado na década de 1990 identificou um risco acrescido de TB em PF comparativamente com a população em geral,² embora este estudo não tenha operado um ajuste quanto ao país de nascimento, o mais importante fator de risco de TB no Reino Unido. Um estudo local de pequena dimensão realizado anteriormente com 26 casos de PF na região de West Midlands relatou que a maior parte deste risco acrescido poderá estar associada à reativação de doença adquirida no estrangeiro.³ Desde a realização destes estudos, a epidemiologia da TB no Reino Unido mudou, com um aumento substancial do número de casos, sobretudo na população nascida no estrangeiro,

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► No Reino Unido, os profissionais de saúde (PF) estão sujeitos a um risco acrescido de TB devido a exposição ocupacional?

Que conclusão foi alcançada?

► Embora os PF do Reino Unido apresentem uma incidência global mais elevada de TB do que os não-PF, não apresentaram uma incidência mais elevada após a estratificação por país de nascimento; este achado, combinado com a evidência de muito reduzidos acontecimentos de transmissão em contexto de cuidados de saúde, sugere que a TB em PF no Reino Unido não é geralmente adquirida por exposição ocupacional no Reino Unido.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este é o primeiro estudo nacional da TB em PF do Reino Unido que consegue investigar a incidência da TB nesta população após um ajuste quanto ao país de nascimento e mediante a incorporação de dados de genotipagem sobre acontecimentos de transmissão recentes; os achados têm importantes implicações para a elaboração de diretrizes de saúde ocupacional no âmbito da prevenção da TB em PF.

proveniente de países com uma elevada incidência de TB.⁴ As tendências de recrutamento dos PF também mudaram ao longo deste período, já que uma grande quantidade de PF é recrutada no estrangeiro.⁵

No Reino Unido, as *guidelines* recomendam que todos os novos colaboradores que trabalhem em contexto de cuidados de saúde e que venham a estar em contacto com doentes deverão ser submetidos a um rastreio antes da contratação, utilizando um teste de Mantoux e/ou um ensaio de libertação de interferão-gama.^{6,7} Em todos os indivíduos com um resultado negativo no rastreio e que não tenham sido anteriormente vacinados, as *guidelines* recomendam a administração da BCG.

Para fornecer informações pertinentes que garantam a permanente relevância das orientações de saúde ocupacional em vigor em cada momento, é necessário compreender a carga atual de TB nos PF do Reino Unido e avaliar em que medida esta carga é adquirida devido a exposição ocupacional no Reino Unido. Neste estudo, utilizamos dados nacionais de vigilância da TB para descrever a epi-

Para citar: Davidson JA, Lalor MK, Anderson LF, et al. Thorax 2017;72:654–659.

demologia da TB em PF do Reino Unido e comparamos a incidência de TB em PF e não-PF após uma estratificação por país de nascimento. Adicionalmente, utilizamos uma combinação de dados de genotipagem e dados sobre ligações epidemiológicas entre os casos para avaliar em que medida PF estiveram envolvidos em acontecimentos de transmissão recentes em contextos de cuidados de saúde.

MÉTODOS

População do estudo

Foram incluídos na análise casos de TB dos 16 aos 64 anos que cumpriam a definição estipulada para vigilância nacional,⁸ com atividade profissional conhecida e declarada no Reino Unido entre 2009 e 2013. Os doentes foram classificados como PF e não-PF, de acordo com a definição da OMS de prestador de serviços de saúde a trabalhar no setor da saúde e envolvido na promoção, proteção ou melhoria da saúde da população, exceto trabalhadores da gestão e do apoio à saúde.⁹

Os casos de TB declarados foram identificados através do Sistema Otimizado de Vigilância da TB (*Enhanced TB Surveillance System*) em Inglaterra, País de Gales e Irlanda e do Sistema Otimizado de Vigilância de Infecções Micobacterianas (*Enhanced Surveillance of Mycobacterial Infections*) na Escócia. Para identificar os PF foi utilizada a atividade profissional registada para os casos declarados. Os PF foram igualmente classificados segundo outras subcategorias profissionais, sempre que possível: médico, enfermeiro, auxiliar de saúde, ou outro. Foram utilizados os seguintes dados adicionais: características demográficas dos doentes (idade, sexo, etnia, país de nascimento e tempo desde entrada no Reino Unido, agrupados consoante tivessem decorrido cinco ou menos anos até ao diagnóstico [≤ 5] ou mais de cinco anos até ao diagnóstico [> 5]) e de acordo com as características clínicas (local de doença, TB anterior, tempo entre a manifestação dos sintomas e o início do tratamento nos casos pulmonares e vacinação com BCG). Foram também reunidas as evoluções clínicas da TB após 12 meses e relatadas para os casos declarados entre 2009 e 2012.

Foram calculadas as taxas de TB em PF por país de nascimento, utilizando as estimativas populacionais de 2011 do instituto nacional de estatística do Reino Unido (*Office for National Statistics Census*) por detalhes ocupacionais diferenciados como denominador.¹⁰ As taxas de TB em não-PF por país de nascimento foram calculadas subtraindo as estimativas populacionais de PF das estimativas de censo da população geral segundo o instituto nacional de estatística para indivíduos dos 16 aos 64 anos.¹¹ As taxas de TB ao longo do período de cinco anos de estudo foram calculadas dividindo o número total de casos de TB pelas estimativas de censo da população multiplicadas por cinco. Não estavam disponíveis dados de denominador por grupo profissional para a Irlanda do Norte e para a Escócia, pelo que todas as taxas apresentadas se referem apenas a Inglaterra e País de Gales (que correspondem a 94,5 % dos casos de TB na população em estudo).

As declarações de casos de TB foram emparelhadas com isolados laboratoriais positivos em cultura para o complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMtb), recebidos dos Laboratórios de Referência para Micobactérias, para o período relevante, a fim de registar a suscetibilidade dos fármacos e resultados de tipagem de estirpes por número variável de repetições em tandem de unidades repetitivas intercaladas de micobactérias (MIRU-VNTR) em 24 loci. O emparelhamento foi efetuado recorrendo ao Sistema Otimizado de Emparelhamento (*Enhanced Matching System*).¹²

Análise estatística

Foram comparadas as diferenças demográficas e clínicas entre PF e não-PF utilizando o teste χ^2 , considerando-se um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. Os rácios de taxas de incidência foram calculados comparando a incidência de TB em PF com não-PF; foram derivados IC de 95 % com base numa distribuição de Poisson. Todas as análises foram realizadas com o Stata V.13.1.

Avaliação da transmissão recente em Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte

Para PF com TB confirmada em cultura declarados em Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte entre 2010 e 2012, recorreu-se a *clusters* de tipos de estirpes por MIRU-VNTR em 24 loci para identificar quaisquer possíveis acontecimentos de transmissão nosocomial. Desde 2010, todos os casos de TB confirmados em cultura foram submetidos a tipagem de estirpes com MIRU-VNTR.¹³ Um *cluster* de dois ou mais casos com um tipo de estirpe indistinguível poderão representar uma transmissão recente ou poderão dever-se a tipos de estirpes endémicos comuns em circulação no Reino Unido ou no estrangeiro. Para determinar se um *cluster* de tipos de estirpes representava uma transmissão recente, recomendou-se a investigação epidemiológica de todos os *clusters* de tipos de estirpes contendo um PF, entre 2010 e 2012.¹³

Utilizando uma combinação de tipagem de estirpes e dados epidemiológicos sobre ligações entre casos, os casos foram classificados como tendo estado envolvidos num acontecimento de transmissão confirmado, provável, possível ou refutado. Dois casos com uma ligação epidemiológica e um perfil indistinguível por MIRU-VNTR em 24 loci (ou com um perfil indistinguível, mas com apenas um caso tipado para 23 loci) eram definidos como tendo estado envolvidos num acontecimento de transmissão confirmado. Dois casos com uma ligação epidemiológica e um perfil indistinguível por MIRU-VNTR, mas em que um ou ambos os casos não tivessem sido tipados para 23 loci, eram definidos como transmissão provável. Dois casos com uma ligação epidemiológica em que um ou ambos não tivessem um perfil por MIRU-VNTR eram definidos como transmissão possível e dois casos com uma ligação epidemiológica, mas com perfis indistinguíveis por MIRU-VNTR (diferentes em um ou mais loci) eram definidos como transmissão refutada.

RESULTADOS

Entre 2009 e 2013, foram declarados no Reino Unido 34 573 casos de TB em idades dos 16 aos 64 anos. Foi registada a atividade profissional para 86,8% (30 001/34 573) destes casos. Entre os casos em que se registou a atividade profissional, 7,7 % (2320) eram PF. A proporção de casos de TB registados como PF todos os anos permaneceu estável (entre 7% e 8%) ao longo do período de 5 anos.

Características demográficas

Comparativamente com os não-PF, uma maior proporção de PF eram mulheres (68,9%; 1581/2295 vs. 40,4%; 11 155/16 488), dos 25 aos 44 anos (70,2%; 1628/2320 vs. 55,1%; 15 249/27 680) e nascidos no estrangeiro (85,0%; 1893/2227 vs. 77,3%; 20 937/27 075) (Quadro 1). Os PF tinham nascido em 86 países diferentes, sendo que 81,9% (1788/2182) provinham de apenas 10 países (Quadro 2).

Entre os PF nascidos no Reino Unido, a maioria (61,1%; 203/332) era de etnia branca, equiparável à proporção (58,8 %; 3556/6052) em não-PF. A distribuição de idades dos PF nascidos no Reino Unido diferia da dos PF que não tinham nascido no Reino Unido; apenas 54,2% (181/334) dos PF nascidos no Reino Unido tinham 25 a 44 anos, comparativamente com 72,7% (1376/1893) dos PF que não nasceram no Reino Unido.

Foi disponibilizada informação adicional sobre a atividade profissional para 56,3% (1307/2320) dos PF. A maioria destes indivíduos eram enfermeiros (41,9 %; 547), médicos (31,7%; 414) ou auxiliares de saúde (19,8%; 259); outros subgrupos profissionais contribuíram com uma reduzida proporção (6,7%; 87) dos casos. O local de nascimento (Reino Unido/não Reino Unido) não variou consoante a atividade profissional.

Características clínicas

87,4 % (1456/1665) dos PF tinham sido vacinados com a BCG, comparativamente com 73,8% (14 282/19 356) dos não-PF (Quadro 1). Não se registou nenhuma diferença no tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento para PF com doença

Quadro 1 Características demográficas básicas dos casos de TB, em PF e não-PF

	Casos de TB PF (n=2320)		Casos de TB não-PF (n=27 681)		Valor de p qui-quadrado
	n	Porcentagem	n	Porcentagem	
Sexo	n=2295		n=24643		
Masculino	714	31,1	16488	59,6	<0,001
Faixa etária (anos)	n=2320		n=27681		
16-24	126	5,5	5213	18,8	<0,001
25-34	785	33,8	9273	33,5	
35-44	843	36,4	5976	21,6	
45-54	400	17,2	4161	15,0	
55-64	166	7,1	3057	11,0	
Nascido no Reino Unido	n=2227		n=27075		
Sim	334	15,0	6138	22,7	<0,001
País de nascimento	n=2182		27681		
Reino Unido	334	15,3	6138	23,0	<0,001
Índia	559	25,6	5913	22,2	
Paquistão	128	5,9	3860	14,5	
Somália	31	1,4	1535	5,8	
Nigéria	106	4,9	660	2,5	
Nepal	74	3,4	654	2,4	
Zimbabué	200	9,2	459	1,7	
Filipinas	249	11,4	322	1,2	
Quênia	44	2,0	331	1,2	
África do Sul	63	3,0	159	0,6	
Todos os outros países	394	18,1	6627	24,9	
Etnia	n=2252		n=27201		
Branco	270	12,0	4824	17,7	<0,001
Negro africano	644	28,6	4936	18,0	
Negro das Caraíbas	45	2,0	555	2,0	
Negro, outros	18	0,8	247	0,9	
Indiano	670	26,6	7201	26,5	
Paquistanês	171	7,6	4810	17,7	
Bangladechiano	24	1,1	1169	4,3	
Chinês	23	1,0	378	1,4	
Mista/outra	387	17,2	3081	11,3	
Anos desde entrada no Reino Unido	n=1633		n=18906		
<2	161	9,8	4188	22,2	<0,001
2-5	473	29,0	5825	30,8	
6-10	624	38,4	3840	20,3	
>10	375	22,9	5053	26,7	
Local de doença	n=2312		n=27611		
Pulmonar	1005	43,5	14423	52,2	<0,001
Apenas extrapulmonar	1307	56,5	13188	47,8	
Fator de risco social	n=1852		n=22221		
Sim	43	2,3	2754	12,4	<0,001
Diagnóstico anterior	n=2219		n=26502		
Sim	97	4,4	1687	6,4	<0,001
Vacinação BCG*	n=1665		n=19356		
Sim	1456	87,5	14282	73,8	<0,001
Tempo até ao início do tratamento (casos pulmonares)	n=765		n=10631		
<2 meses após o início dos sintomas	337	44,0	4885	45,9	0,162
2-4 meses após o início dos sintomas	214	28,0	3101	29,2	
>4 meses após o início dos sintomas	214	28,0	2645	24,9	
Agrupados em <i>cluster</i> (≥2 indistinguíveis por MIRU-VNTR 24 loci)	n=883		n=11554		
Sim	423	48,0	6402	55,4	<0,001
TBMR	n=1425		n=17226		
Sim	20	1,4	285	1,7	0,473

*Em qualquer altura.

PF, profissionais de saúde; MIRU-VNTR, número variável de repetições em tandem de unidades repetitivas intercaladas de micobactérias; TBMR, tuberculose multirresistente.

pulmonar comparativamente com os não-PF; há no entanto a destacar que uma elevada proporção de PF (28,0 %; 214) foi sintomática durante mais de 4 meses. A conclusão do tratamento foi superior em PF do que nos não-PF (83,8% vs. 79,6% $p<0,001$), com uma menor proporção de mortes (1,0% vs. 1,9% $p=0,001$) e de perda de casos no seguimento (2,3% vs. 4,6% $p<0,001$).

Vinte PF tinham TB multirresistente (TBMR), na sua maioria (75 %; 15) com apenas doença extrapulmonar e nenhum tinha nascido no Reino Unido.

Incidência de TB

A incidência global de TB em PF neste período foi de 23,4 (IC 95 % 22,5 a 24,4) em cada 100 000, comparativamente com 16,2 (IC 95 % 16,0 a 16,3) e cada 100 000 em não-PF (rácio de taxas de incidência 1,5 [IC 95 % 1,4 a 1,5]). Ao estratificar por país de nascimento, a incidência de TB não foi superior nos PF, para a maioria dos países de nascimento (Quadro 2). É importante notar que os PF nascidos no Reino Unido não apresentaram uma incidência superior à dos não-PF nascidos no Reino Unido

Quadro 2 Risco de TB em PF por país de nascimento mais frequente

País de nascimento	n casos de TB PF (denominador de população*)	n casos de TB não-PF (denominador de população*)	% Casos de TB PF†	Taxa de TB em PF em cada 100 000 (IC 95 %)	Taxa de TB em não-PF em cada 10 000 (IC 95 %)	Rácio de taxas de incidência (IC 95 %)
Todos‡	2320 (1 983 571)	27 681 (34 290 136)	7,7	23,4 (22,5 a 24,4)	16,1 (16,0 a 16,3)	1,5 (1,4 a 1,5)
Índia	559 (55 466)	5913 (470 349)	8,6	201,6 (185,2 a 219,0)	251,4 (245,1 a 257,9)	0,8 (0,7 a 0,9)
Reino Unido	334 (1 550 756)	6138 (28 689 940)	5,2	4,3 (3,9 a 4,8)	4,3 (4,2 a 4,4)	1,0 (0,9 a 1,1)
Filipinas	249 (40 187)	322 (64 071)	43,6	123,9 (109,0 a 140,3)	100,5 (89,8 a 112,1)	1,2 (1,0 a 1,5)
Zimbabué	200 (24 503)	459 (77 207)	30,3	163,2 (141,4 a 187,5)	118,9 (108,3 a 130,3)	1,4 (1,6 a 1,6)
Paquistão	128 (13 923)	3860 (395 444)	3,2	183,9 (153,4 a 218,6)	195,2 (189,1 a 201,5)	0,9 (0,8 a 1,1)
Nigéria	106 (27 289)	660 (139 454)	13,8	77,7 (63,6 a 94,0)	94,7 (87,6 a 102,2)	0,8 (0,7 a 1,0)
Nepal§	74	654	10,2	-	-	-
África do Sul	63 (13 900)	159 (146 808)	28,4	90,6 (70,7 a 116,0)	21,7 (18,4 a 25,3)	4,2 (3,2 a 5,5)
Quênia	44 (10 703)	331 (106 091)	11,7	82,2 (59,7 a 110,4)	62,4 (55,9 a 69,5)	1,3 (1,0 a 1,8)
Somália	31 (2937)	1535 (79 288)	2,0	211,1 (143,4 a 299,6)	387,2 (368,1 a 407,1)	0,5 (0,4 a 0,8)
Todos os outros países	394 (143 907)	6627 (4 121 484)	5,6	32,3 (29,2 a 35,7)	32,2 (31,4 a 32,9)	1,0 (0,9 a 1,1)

*Para um só ano.

†Proporção de casos de TB de cada país que corresponde a PF.

‡Inclui os indivíduos com país de nascimento desconhecido.

§Não foram disponibilizadas estimativas populacionais para o Nepal, por isso não foi possível calcular as taxas e o rácio de taxas de incidência.

PF, profissionais de saúde.

e, para os outros países de nascimento que contribuíram com números significativos de casos de TB em PF (>100 casos ao longo do período de estudo), apenas os nascidos nas Filipinas ou no Zimbabué tinham uma incidência nos PF superior à dos não-PF (Quadro 2). Constatou-se que a incidência de TB difere entre grupos profissionais de PF específicos, sendo a taxa mais elevada observada nos médicos (41,2 [IC 95% 37,2 a 45,5] em cada 100 000), seguidos dos enfermeiros (19,5 [IC 95% 17,8 a 21,3] em cada 100 000). Nos médicos não nascidos no Reino Unido, a taxa foi de 86,0 (IC 95% 76,9 a 96,0) em cada 100 000 e, nos enfermeiros, 68,5 (IC 95% 62,1 a 75,4) em cada 100 000.

Transmissão recente no Reino Unido

Entre 2010 e 2012, 45,8% (306/667) dos PF com um isolado de CMtb submetido a tipagem de estirpe tinham o mesmo tipo de estirpe que pelo menos um outro caso de TB no período de 3 anos. Estes PF estavam em 238 *clusters* moleculares diferentes, com dimensões dos 2 aos 131 casos. Um total de 53,8% dos *clusters* continha menos de cinco casos. Após a investigação dos *clusters*, apenas 24 destes PF foram identificados como tendo estado envolvidos num acontecimento de transmissão confirmado no Reino Unido, identificando-se um total de 28 ligações epidemiológicas entre um PF e outro caso de TB, ou entre dois PF. A maioria das ligações epidemiológicas era entre um PF e um contacto no agregado familiar (17), seguidas de 10 ligações epidemiológicas em contexto de cuidados de saúde. Um caso tinha uma ligação epidemiológica de contexto desconhecido.

As 10 ligações epidemiológicas em contextos de cuidados de saúde representavam 8 acontecimentos de transmissão confirmados (Figura 1). Seis eram entre um PF e um doente; em quatro destas situações, o doente foi identificado como fonte de infecção do PF. Nas duas outras situações, identificou-se o mesmo PF com fonte de infecção de dois doentes. As restantes quatro ligações em contexto de cuidados de saúde correspondiam a duas situações separadas de dois PF que eram contactos no local de trabalho. Das ligações identificadas em contextos de cuidados de saúde, a maioria (75,0%; 6/8) envolvia PF nascidos no Reino Unido.

Determinou-se o envolvimento de quatro PF adicionais em acontecimentos de transmissão provável, três dos quais com transmissão provável com contactos no agregado familiar e um entre contactos no local de trabalho. Foram identificadas 53 transmissões possíveis envolvendo 49 PF. A maioria (48) era entre casos no agregado familiar, quatro entre dois conjuntos de contactos no local de trabalho e um com um contacto social. Cinco ligações epidemiológicas tinham transmissão refutada após tipagem de estirpes; nenhuma envolvia ligações epidemiológicas em contextos de cuidados de saúde.

Dez em 13 casos de TBMR em PF que ocorreram entre 2010 e 2012 tinham um só tipo de estirpe. Dos três que se agrupa-

ram em *cluster* com outro caso, todos tinham nascido na Índia e estavam em *clusters* diferentes; dentro destes *clusters* não foram identificadas ligações epidemiológicas entre os casos agrupados.

DISCUSSÃO

Este grande estudo de coorte retrospectivo mostra que existe uma carga de TB significativa em PF no Reino Unido, com mais de 400 casos por ano ao longo do período de 5 anos de estudo, o que corresponde a quase 8% dos casos de TB em indivíduos em idade ativa. As características demográficas dos PF com TB comparativamente com os não-PF refletem as características da população de PF, sendo que um número desproporcionado de PF são mulheres, nascidas no estrangeiro, com idades entre os 25 e os 44 anos.

O nosso estudo é o primeiro a estimar o risco de TB em PF em todo o Reino Unido, por país de nascimento, e a investigar a epidemiologia molecular da TB em PF do Reino Unido, a fim de avaliar se os casos terão estado provavelmente envolvidos num acontecimento de transmissão recente. Em sintonia com um estudo nacional realizares. Tanto a África do Sul como o Zimbabué têm uma taxa elevada de coinfeção TB-VIH,¹⁴ com uma carga de VIH particularmente elevada nas mulheres em idade fértil.^{15 16} O recrutamento de PF da África do Sul e do Zimbabué para o Reino Unido foi predominantemente de enfermeiros, provavelmente mulheres jovens. Tal poderá, em parte, explicar o risco mais elevado identificado para os PF da África do Sul e do Zimbabué comparativamente com outros migrantes destes países.

Os resultados da tipagem de estirpes por MIRU-VNTR mostraram que 46 % dos casos faziam parte de um *cluster* de tipos de estirpes, menos que a proporção global de casos de TB incluídos num *cluster* a nível nacional (54%).⁴ Pensa-se que uma grande proporção de casos de TB em *cluster* no Reino Unido não representam uma transmissão recente, especialmente na população nascida no estrangeiro, em que grande parte da formação de *clusters* refletirá provavelmente estirpes endémicas comuns nos países de origem dos doentes. São necessárias informações adicionais sobre ligações epidemiológicas identificadas através de investigação dos *clusters* para demonstrar transmissão recente no Reino Unido. A investigação dos *clusters* entre 2010 e 2012 identificou muito poucas ligações epidemiológicas para os casos em PF que faziam parte de um *cluster* de tipos de estirpes. Dos 667 casos confirmados em cultura com um tipo de estirpe, apenas oito foram identificados como tendo estado envolvidos num acontecimento de transmissão nosocomial confirmado, dos quais quatro envolviam transmissão de doente para PF, dois envolviam transmissão de PF para PF e dois acontecimentos envolviam transmissão de um PF para dois doentes diferentes. O achado

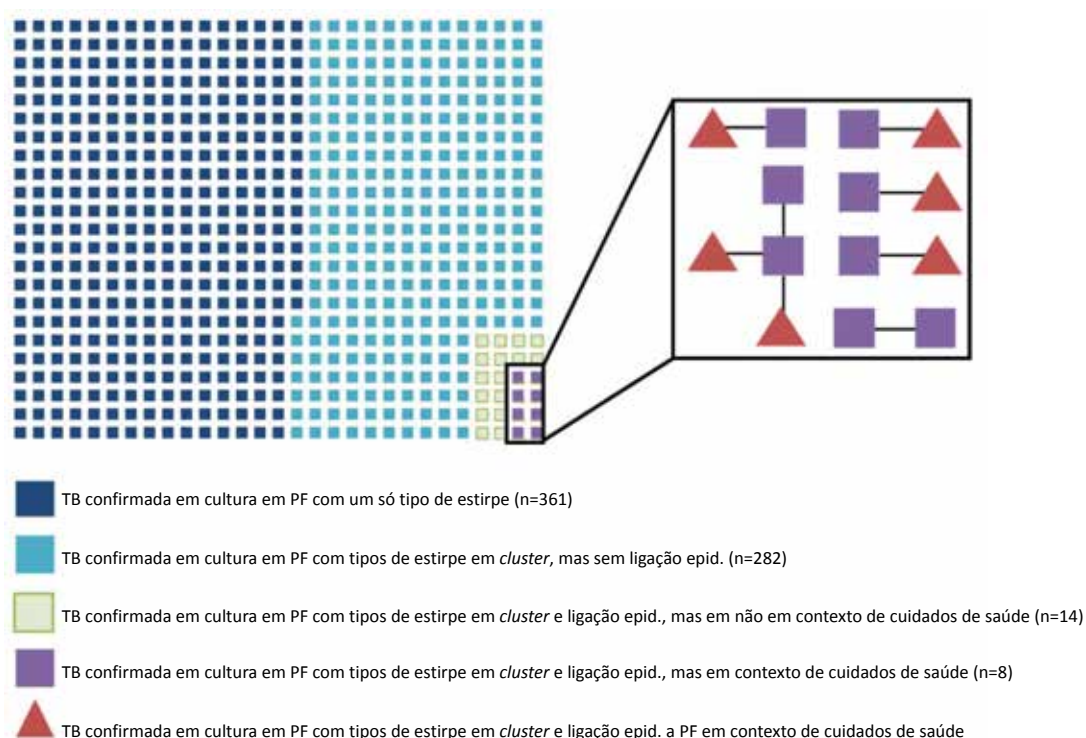


Figura 1 Todos os casos de TB em profissionais de saúde (PF) confirmados em cultura e submetidos a tipagem de estirpes (n=667).

de reduzida transmissão em contextos de saúde é corroborado por achados anteriores no Reino Unido no sentido de um saldo muito reduzido de casos de TB adicionais durante exercícios extensos de investigação de contactos.¹⁷ Dos quatro PF com probabilidade de terem adquirido a sua infeção por exposição ocupacional no Reino Unido, com uma ligação epidemiológica molecular e confirmada a um doente sintomático, todos tinham nascido no Reino Unido. De modo similar, um estudo realizado na Holanda (outro país com baixa incidência de TB) determinou que todos os PF com probabilidade de terem adquirido TB devido a transmissão nosocomial no país eram nativos.¹ Isto sugere que os casos nascidos no estrangeiro adquiriram predominantemente a infeção no estrangeiro ou, num número mais limitado de casos, devido a transmissão no agregado familiar, na comunidade.

A conclusão de que não existe um risco acrescido de TB em PF comparativamente com não-PF após a estratificação por país de nascimento, para todos os países de nascimento, com exceção de dois, combinada com o número muito reduzido de casos com uma ligação molecular e epidemiológica consistente com transmissão nosocomial, sugere que a TB diagnosticada em PF do Reino Unido não é geralmente adquirida na sequência de exposição ocupacional no Reino Unido. Considerando que a grande maioria dos casos de TB em PF (mais de 82%) ocorre em indivíduos nascidos no estrangeiro, em países com uma elevada carga de TB, é provável que a maioria ocorra devido a reativação de infeção por TB latente (ITBL) contraída no país de origem. Esta conclusão tem implicações claras no que toca às políticas de saúde ocupacional. Para os PF provenientes de países com uma elevada carga de TB, a exposição e a infeção terão, provavelmente, ocorrido antes da sua entrada no Reino Unido e da avaliação da saúde ocupacional, pelo que a vacinação com BCG nos indivíduos sem evidências de infeção anterior, como recomendam as diretrizes atuais,^{6,7} produzirá provavelmente poucos benefícios para a população de PF em geral.^{18,19} Dado não termos conhecimento da especialidade e do local de trabalho dos PF, o nosso estudo não fornece informações sobre se os indivíduos em risco elevado de exposição ocupacional a doentes com TB (ex. que trabalham em clínicas de TB) apresentam uma incidência superior de TB, e para os quais se poderá ainda recomendar a vacinação com a BCG.

De acordo com as diretrizes atuais, todos os PF deverão ser rastreados para ITBL no âmbito dos controlos de saúde anteriores à contratação.^{6,7} Esta iniciativa, e a prestação de tratamento para a ITBL para aqueles em que se determine a infeção latente, será provavelmente a mais eficaz na prevenção de casos ativos de TB em PF e qualquer transmissão subsequente. É especialmente importante garantir que os PF de países com uma elevada carga de TB são devidamente rastreados.

Não se observou qualquer diferença no tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento para os PF com TB pulmonar comparativamente com os não-PF, apesar de se pressupor um acesso a serviços de saúde ocupacional e um melhor conhecimento dos sintomas de TB. Dado que quase um terço (28%) dos PF com doença pulmonar ter sido sintomático durante mais de 4 meses antes de iniciarem o tratamento, é importante uma consciencialização adicional para os sinais e sintomas de TB, incluindo nos indivíduos que foram tratados para ITBL, a fim de garantir que qualquer PF que desenvolva doença ativa se apresente rapidamente para tratamento.

O nosso estudo apresenta uma série de pontos fortes. Utilizámos uma coorte completa de casos de TB declarados em sistemas de vigilância nacionais no Reino Unido, ao longo do período do estudo, por isso teremos captado a grande maioria dos casos de TB ocorridos neste período. A integridade dos dados sobre a área de atividade profissional foi elevada (86%) e pudemos utilizar dados populacionais nacionais sobre detalhes ocupacionais diferenciados como nosso denominador. Ao contrário do estudo nacional realizado anteriormente sobre a TB em PF no Reino Unido,² conseguimos estratificar os nossos rácios de taxas de incidência por país de nascimento, que constitui o mais forte fator de risco de TB no Reino Unido. Além do mais, pudemos utilizar a tipagem de estirpes por MIRU-VNTR e dados sobre ligações epidemiológicas entre casos, obtidos através de investigações de *cluster*, a fim de investigar acontecimentos de transmissão recente. O nosso estudo também apresenta algumas limitações. Embora tenhamos estratificado os nossos rácios de incidência por país de nascimento, que constitui de longe o mais importante fator de risco para a TB no Reino Unido, não tivemos a possibilidade de aplicar um ajuste para todos os fatores identificados como diferenciados entre PF e não-PF, como a idade, o sexo e fatores de risco sociais,

dado que estes detalhes diferenciados não estavam disponíveis nos dados de denominador, a par do país de nascimento e da atividade profissional. Desconhecia-se o estado de VIH para os casos de TB do nosso estudo e é provável que constitua um fator contributivo em muitos dos casos provenientes da África Subsaariana, sendo que um estudo anterior realizado no Reino Unido mostrou que 14% dos PF com TB provenientes destes países estavam coinfectados com VIH.⁸ Além disso, desconhecia-se a especialidade e o local de trabalho dos PF, pelo que não foi possível avaliar se existia um risco acrescido de TB nos indivíduos que trabalhavam em contextos onde estariam mais provavelmente expostos a TB. Embora se tenham efetuado investigações de *clusters* em busca de ligações epidemiológicas em *clusters* de tipos de estirpes contendo PF, algumas ligações poderão não ter sido identificadas. Adicionalmente, os casos confirmados, mas não em cultura, sem uma ligação epidemiológica de outro modo aparente em contexto de cuidados de saúde, não teriam sido investigados por rotina, pelo que poderá ter sido subestimada a transmissão nosocomial envolvendo PF. Contudo, o facto de terem sido descobertas tão poucas ligações epidemiológicas em contextos de cuidados de saúde durante a investigação ativa dos *clusters* corrobora a ideia de que é muito rara a transmissão nosocomial envolvendo PF no Reino Unido.

Em conclusão, a ocorrência de um grande número de casos de TB em PF no Reino Unido destaca a necessidade de reforçar as práticas de saúde ocupacional e uma identificação precoce da TB no Reino Unido. A falta de evidências que apontem para um risco acrescido de TB entre PF no Reino Unido, a evidência de ocorrências apenas muito raras de transmissão nosocomial no Reino Unido e o facto de a maioria dos casos de TB em PF ter origem em países com uma elevada carga de TB, com uma provável reativação de uma infeção latente, sugere que as *guidelines* de prevenção da TB em PF se deverão centrar menos na prevenção da infeção por vacinação com a BCG, e mais na identificação e

no tratamento da ITBL, especialmente em PF de países com uma elevada carga de TB.

Contribuições Este estudo foi inicialmente concebido por LA, LT e ST. A análise de dados foi realizada por JD, ML e LA. O primeiro rascunho foi escrito por JD e, em seguida, revisto e aprovado por todos os autores. Todos os autores tiveram a oportunidade de comentar tanto a análise como a interpretação.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética Saúde Pública da Inglaterra tem autoridade sob a Lei de Saúde e Social - Care Act 2012 para realizar e analisar dados nacionais de vigilância para fins de pesquisa da saúde pública e pesquisa.

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

REFERÊNCIAS

- de Vries G, Šebek MMGG, Lambregts-van Weezenbeek CSB. Healthcare workers with tuberculosis infected during work. *Eur Respir J* 2006;28:1216–21.
- Meredith S, Watson JM, Citron KM, et al. Are healthcare workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis? *BMJ* 1996;313:522–5.
- Hill A, Burge A, Skinner C. Tuberculosis in National Health Service hospital staff in the west Midlands region of England, 1992–5. *Thorax* 1997;52:994–7.
- Public Health England. Tuberculosis in the UK: Annual report on tuberculosis surveillance in the UK, 2013. 2014. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-tb-in-the-uk>
- Buchan J, Jobanputra R, Gough P, et al. Internationally recruited nurses in London: a survey of career paths and plans. *Hum Resour Health* 2006;4:14.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg117>
- Department of Health. Health clearance for tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C and HIV: New healthcare workers. 2007. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_073132
- Crofts JP, Kruijshaar ME, Delpech V, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in healthcare workers in England and Wales, 1999–2005. *Epidemiol Infect* 2012;140:1873–9.
- Dal Poz MR, Kinfu Y, Dräger S, et al. Counting health workers: definitions, data, methods and global results. *World Health Organization*, 2007.
- Office for National Statistics. 2011 census country of birth by occupation [Internet]. Available from: <http://www.ons.gov.uk/ons/about-ons/business-transparency/freedom-of-information/what-can-i-request/published-ad-hoc-data/census/labourmarket/ct0281-2011-census-country-of-birth-by-occupation.xls>
- Office for National Statistics. Country of birth by sex by age [Internet]. Available from: <https://www.nomisweb.co.uk/census/2011/dc2109ewr>
- Aldridge RW, Shaji K, Hayward AC, et al. Accuracy of probabilistic linkage using the enhanced matching system for public health and epidemiological studies. *PLoS ONE* 2015;10:e0136179.
- Public Health England. TB strain typing and cluster investigation handbook. 3rd edn. 2014. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/tb-strain-typing-and-cluster-investigation-handbook>
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. 2014. Available from: <http://www.who.int/tb/publications/global-report/en/>
- Gilbert L, Walker L. Treading the path of least resistance: HIV/AIDS and social inequalities—a South African case study. *Soc Sci Med* 2002;54:1093–110.
- World Health Organization. Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011–2015. 2011. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/hiv_strategy/en/
- Anderson C, Abubakar I, Maguire H, et al. Survey of tuberculosis incidents in hospital healthcare workers, England and Wales, 2005. *J Public Health Oxf Engl* 2007;29:292–7.
- Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17:1–372, v–vi. <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-17/issue-37>
- Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:470–80.

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.



Join our online communities:

Twitter: @BMJOpen_Resp Facebook: /bmjopen.respiratory



Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

Eficácia da melatonina no tratamento de problemas do sono em crianças com incapacidade intelectual

CENÁRIO

Um rapaz de 6 anos com incapacidade intelectual (II) ligeira frequenta a nossa clínica com problemas de sono contínuos há 2 anos; na maioria das noites, tem dificuldade em adormecer e desperta frequentemente durante a noite. As abordagens comportamentais foram ineficazes. A RMN cerebral e a hibridação genómica comparativa em microarray são normais e não tem outros problemas médicos. Os pais, que estão exaustos, ouviram falar da melatonina e pedem a sua prescrição.

QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

Em crianças com incapacidade intelectual (doente), a melatonina exógena (intervenção) tem um efeito positivo em parâmetros de sono mensuráveis (evolução)?

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Fontes primárias

Recorreu-se uma pesquisa avançada na MEDLINE utilizando os termos «(*intellectual disability OR learning disability*) AND (*melatonin*) AND (*child OR teenager*)» até novembro de 2016 [(incapacidade intelectual OU incapacidade de aprendizagem) E (criança OU adolescente)]. Foram excluídas as revisões não sistemáticas, bem como artigos que não fornecessem dados

quantitativos sobre parâmetros de sono ou em línguas que não o inglês. Foram identificados estudos adicionais potencialmente relevantes, mediante uma revisão manual de referências.

Foi encontrado um total de 98 artigos; todos os títulos foram avaliados, 32 artigos qualificavam-se para avaliação mais aprofundada e considerou-se que 19 eram relevantes.

Fontes secundárias

Uma pesquisa na Cochrane Library utilizando os termos descritos acima apresentou uma meta-análise, a qual foi também identificada na pesquisa na MEDLINE.

OBSERVAÇÃO

Os problemas de sono são frequentes em crianças, especialmente em crianças com II, com taxas de prevalência relatadas que atingem os 86%.^{1,2} O distúrbio do ritmo circadiano do sono é o distúrbio do sono mais frequente em crianças com II e caracteriza-se pela disrupção do ciclo de sono-vigília.^{2,3} Os problemas de sono em crianças com II são multifatoriais e mais difíceis de tratar do que em crianças neurotípicas.¹⁻⁴

Embora as intervenções comportamentais no sono continuem a ser úteis,⁴ poderá haver motivos de ordem médica (ex. epilepsia) para que não sejam integralmente implementadas determinadas técnicas, como os procedimentos de «extinção», que se baseiam em torno do reforço comportamental da atenção parental.

A nossa pesquisa identificou 12 ensaios aleatorizados controlados por placebo e com dupla ocultação sobre a administração de melatonina em indivíduos com II e distúrbios do sono⁵⁻¹⁶ (ver Quadros 1 e 2), bem como 1 meta-análise de 9 destes ensaios.¹⁷ Esta meta-análise, que incluía 183 doentes, concluiu que a melatonina diminuía a latência do sono 34 minutos ($p<0,001$) e aumentava a duração do sono 50 minutos ($p<0,001$).¹⁷ O despertar noturno

Quadro 1 Resumo das evidências

Citação	Tipo de estudo	Grupo de estudo	Dose, duração e momento de administração da melatonina	Medidas de evolução do sono	Resultados-chave	Método de medição da evolução
Braam <i>et al</i> ¹⁷	Meta-análise de nove ensaios aleatorizados controlados por placebo e com dupla ocultação (para pormenores sobre estes ensaios, consultar o Quadro 2)	183 doentes com incapacidades intelectuais de várias etiologias	Diverso de estudo para estudo. 0,5-9 mg de melatonina administrada durante 10 dias–4 semanas	Diverso de estudo para estudo: latência do sono, tempo até início do sono, eficiência do sono, tempo total de sono e despertar noturno	A melatonina reduziu a latência do sono em média 34 minutos ($p<0,001$) e aumentou o tempo de sono em média 50 minutos ($p<0,001$)	Diverso de estudo para estudo: utilizou-se diário de sono e/ou actigrafia
Wirojanan <i>et al</i> ¹⁴	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	12 doentes com autismo±síndrome do X frágil e problemas de sono relatados pelos pais. Intervalo de idades 2-15:3 anos, média 5:6	3 mg melatonina de libertação imediata, 30 minutos antes de o deitar × 14 dias	Tempo até início do sono, latência do sono, duração do sono e despertar noturno	A melatonina permitiu que o sono se iniciasse 42 minutos mais cedo ($p=0,017$). Melhorias estatisticamente não significativas na latência do sono, na duração e nos despertares.	Diário de sono e actigrafia
Appleton <i>et al</i> ¹⁵	Ensaio aleatorizado de grupos paralelos, controlado por placebo e com dupla ocultação	110 doentes com problemas de neurodesenvolvimento e problemas de sono identificados mediante diário de sono e actigrafia. Intervalo de idades 3:0-15:8 anos. Todos receberam 4-6 semanas de terapia comportamental antes de iniciar a melatonina	0,5 / 2 / 6 ou 12 mg de melatonina de libertação de imediata durante 12 semanas (a dose podia ser aumentada nas primeiras 4 semanas e mantida em seguida)	Tempo total de sono, latência de início do sono, eficiência do sono, índice composto de perturbação do sono (ICPS)	Duração do sono aumentou 23 minutos ($p=0,04$). Latência do sono diminuiu 45 minutos ($p=0,0003$)	Diário de sono e actigrafia
Gringras <i>et al</i> ¹⁶	Ensaio aleatorizado de grupos paralelos, controlado por placebo e com dupla ocultação	146 doentes com distúrbios de neurodesenvolvimento e «problemas de sono graves» não responsivos a intervenção comportamental. Intervalo de idades 3-15:8 anos	0,5 / 2 / 6 ou 12 mg de melatonina (libertação imediata), 45 minutos antes de deitar, durante 12 semanas	Tempo total de sono, latência de início do sono, eficiência do sono, índice composto de perturbação do sono (ICPS), escala de sonolência de Epworth	A duração do sono aumentou 23 minutos ($p=0,04$). A latência do sono diminuiu 38 minutos ($p<0,001$). As crianças despertaram 30 minutos mais cedo. Redução estatisticamente significativa nos scores do ICPS (-1 ponto versus placebo, $p<0,05$) e nos scores Epworth (-1,6 pontos, $p<0,05$). Presença de autismo não moderou o efeito do tratamento.	Diário de sono e actigrafia de sono. 32 doentes excluídos devido a má tolerância à actigrafia ou descontinuação da melatonina por iniciativa dos pais.

Quadro 2 Estudos incluídos na meta-análise por Braam *et al*¹⁷

Citação	Tipo de estudo	Grupo de estudo	Dose, duração e momento de administração da melatonina	Medidas de evolução do sono	Resultados-chave	Método de medição da evolução
Camfield <i>et al</i> ⁶	Ensaio cruzado aleatorizado controlado por placebo e com dupla ocultação do tipo «N de 1»	6 doentes com «incapacidade mental» (sic); intervalo de idades 3-13 anos (média 7:3)	0,5-1 mg às 18h00 durante 14 dias	Tempo total de sono, despertar noturno	O tempo de sono aumentou 14 minutos (sem valor de p). Nenhum efeito no despertar noturno.	Diário de sono
McArthur <i>et al</i> ⁶	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	9 doentes com síndrome de Rett Intervalo de idades 4-17 anos (média 10:1)	2,5 / 5 ou 7,5 mg de melatonina de libertação imediata, 1 hora antes de deitar, durante 28 dias	Latência do sono, tempo total de sono e eficiência do sono	A latência do sono diminuiu 13 minutos (p<0,05). Melhorias estatisticamente não significativas no tempo total de sono e na eficiência do sono.	Actigrafia de pulso
O'Callaghan <i>et al</i> ⁷	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	7 doentes com esclerose tuberosa Intervalo de idades 2-28 anos (média 11)	5 mg, 20 minutos antes de deitar, durante 14 dias	Tempo total de sono, latência do sono e despertares noturnos	O tempo total de sono aumentou 33 minutos (p=0,027) A latência do sono diminuiu 23 minutos (p=0,079)	Diário de sono
Dodge <i>et al</i> ⁸	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	20 doentes com incapacidades comportamentais Intervalo de idades 1:1-12 anos (média 7:5)	5 mg às 20h00 durante 14 dias	Tempo total de sono e latência do sono	A latência do sono diminuiu 24 minutos (p<0,05)	Diário de sono
Coppola <i>et al</i> ⁹	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	25 doentes com incapacidade de aprendizagem Intervalo de idades 3:7-16 anos	3, 6 ou 9 mg ao deitar durante 14 dias	Tempo total de sono, latência do sono e despertar noturno	A latência do sono diminuiu 24 minutos (p=0,019). Sem efeito estatisticamente significativo no tempo total de sono ou no despertar noturno.	Diário de sono
Garstang <i>et al</i> ¹⁰	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	7 doentes com distúrbios do espectro autista e II Intervalo de idades 5-15 anos	5 mg × 28 dias (momento de administração não disponível)	Duração total do sono, latência do sono e despertar noturno	A latência do sono diminuiu 51 minutos. A duração do sono aumentou 65 minutos (ambos p=0,05)	Diário de sono
Wasdell <i>et al</i> ¹¹	Ensaio cruzado aleatorizado, controlado por placebo e com dupla ocultação	50 doentes com incapacidade de neurodesenvolvimento e problemas de sono não responsivos a intervenção comportamental. Intervalo de idades 2:1-18:10 anos (média 7:5)	5 mg (1 mg libertação rápida e 4 mg libertação prolongada) de melatonina, 20-30 minutos antes de deitar, durante 10 dias	Latência do sono, eficiência do sono, tempo total de sono e despertar noturno	A latência do sono diminuiu 33 minutos. O tempo total de sono aumentou 31 minutos (ambos p=0,05). Sem efeito no despertar noturno.	Actigrafia de pulso e diário de sono
Braam <i>et al</i> ¹²	Ensaio aleatorizado de grupos paralelos, controlado por placebo e com dupla ocultação	51 doentes com incapacidade intelectual. Intervalo de idades 2:0-78:0 anos (média 22,2)	2,5 ou 5 mg de mela-tonina de libertação imediata às 18h00 ou 17h00 (consoante a idade) durante 28 dias	Latência do sono, tempo até início do sono, tempo total de sono, despertar noturno	A latência do sono diminuiu 29 minutos, o tempo até ao início do sono diminuiu 34 minutos, o tempo total de sono aumentou 48 minutos, os despertares noturnos diminuíram 0,4 por noite (todos p<0,05)	Diário de sono
Braam <i>et al</i> ¹³	Ensaio aleatorizado de grupos paralelos, controlado por placebo e com dupla ocultação	8 doentes com síndrome de Angelman. Intervalo de idades 4-20 anos (média 10:4)	2,5 ou 5 mg de melato-nina de libertação imediata às 18h00 ou 19h00 (consoante a idade) durante 28 dias	Latência do sono, tempo até início do sono, tempo total de sono e número de noites com despertar noturno	A latência do sono diminuiu 32 minutos, o tempo até o início do sono diminuiu 28 minutos, o tempo total de sono aumentou 56 minutos, o número de noites afetadas por despertares diminuiu 1,5 noites por semana (todos p<0,05)	Diário de sono

NS, não significativo

também diminuiu (p=0,024).¹⁷ Não se observou nenhuma associação entre a dose e o efeito nos parâmetros de sono.¹⁷

Três ensaios aleatorizados, controlados por placebo e com dupla ocultação relevantes publicados após a publicação da meta-análise¹⁷ revelaram reduções estatisticamente significativas (de 38-45 minutos) da latência do sono.¹⁴⁻¹⁶ Um destes ensaios aleatorizados controlados (EAC), um estudo de 146 crianças, concluiu que, embora a melatonina reduzisse a latência do sono, também provocava um despertar mais precoce, com efeitos apenas reduzidos no tempo total de sono.¹⁶

Vários estudos concluíram que a melatonina era mais eficaz em crianças com problemas de sono mais graves.¹⁴⁻¹⁶ Não

se observou uma relação dose-resposta significativa, tendo-se observado benefícios nalgumas crianças a tomar a dose de 0,5 mg.^{15,16}

Os efeitos adversos foram raros e ligeiros; os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram sonolência diurna, variações de humor e cefaleias. Não se identificou um risco acrescido de convulsões em nenhum EAC. Estes estudos não avaliam o risco de efeitos adversos com a utilização crónica de melatonina.

A nossa pesquisa identificou uma série de outros ensaios relevantes com outros desenhos, mas a maioria não cumpria os critérios de inclusão. Três estudos de coorte prospetivos,¹⁸⁻²⁰ incluindo um que utilizava melatonina de libertação prolon-

gada,¹⁹ determinaram efeitos benéficos nos parâmetros de sono similares aos dos EAC.

Limitações das evidências atuais

A população do estudo é heterogênea, o que limita a aplicabilidade dos achados a crianças individuais. Foram realizados muito poucos estudos sobre a melatonina especificamente para casos de incapacidade intelectual; por uma questão de pragmatismo, consideramos uma série de estudos em que a II estará provavelmente presente em muitos doentes, com base nas descrições da população fornecidas. Alguns estudos incluem apenas participantes com diagnósticos específicos, ao passo que outros incluem doentes com incapacidade intelectual de diversas causas. É possível que diagnósticos individuais possam alterar a resposta à melatonina. O intervalo de idades dos participantes é alargado e três estudos incluíam participantes adultos, a par de crianças.^{7 11 12}

Os métodos utilizados para avaliar os problemas de sono não foram consistentes de estudo para estudo, sendo que apenas quatro EAC utilizaram a actigrafia antes de se iniciar a melatonina.⁶ 14-16 Cinco EAC utilizaram a actigrafia com diários de sono para medir a evolução,^{6 11 14-16} ao passo que sete utilizaram apenas diários de sono. Concluiu-se que os diários de sono preenchidos pelos cuidadores eram trabalhosos; a actigrafia fornecia dados mais fiáveis, quando disponível.¹⁶ Alguns participantes do estudo não toleravam os dispositivos de actigrafia, o que conduziu à perda de dados, em especial em crianças com sensibilidades sensoriais.¹⁶ A maioria dos estudos caracterizava-se por uma perda significativa no acompanhamento.

Utilizaram-se diversas doses (intervalo 0,5-12 mg), momentos de administração e preparados de melatonina; cinco estudos não especificavam se tinha sido utilizada melatonina de libertação imediata ou prolongada. O período de tratamento mais longo foi de 12 semanas num ensaio e 6 semanas ou menos em todos os outros; não foi avaliada a eficácia de melatonina a longo prazo e está por esclarecer o perfil de segurança a longo prazo.

Conclusão clínica alcançada

- As evidências corroboram a utilização de melatonina para melhorar a latência do sono em crianças com incapacidades intelectuais e perturbações do sono. Não foi identificada uma relação dose-resposta significativa (grau A).
- Verifica-se uma corroboração mais débil para melhorias no tempo total de sono e no despertar noturno. Embora os efeitos globais sobre o sono tenham sido reduzidos, poderá haver benefícios para a saúde global, o desenvolvimento e a qualidade de vida^{1 2 16 22} (grau B).
- A melatonina é aparentemente segura nas doses prescritas, mas não foi avaliada a segurança e a eficácia a longo prazo (grau B).

O desenho cruzado utilizado em oito EAC^{5-11 14} poderá ser subótimo para um estudo de medicação, dado o risco de efeito de transferência para a fase de placebo, mas qualquer efeito que possa ter produzido terá consistido na redução da eficácia medida da melatonina, pelo que não nega as conclusões destes estudos.

Embora se tenha determinado que a melatonina pode ter efeitos positivos no comportamento diurno,²¹ tal não foi avaliado quantitativamente nestes EAC. É possível que as famílias, individualmente, possam sentir que aumentos relativamente reduzidos do tempo total de sono valham a pena e que possam ter um benefício acumulado na qualidade de vida ao longo de um período mais prolongado.

Irwin gill, Jacqueline McBrien

Department of Developmental Paediatrics, Children's University Hospital, Temple Street, Dublin, Ireland

Correspondência para Dr Irwin Gill; irwingill@gmail.com

Contribuições IG foi responsável pelo desenho do estudo, realizando a pesquisa de dados e a elaboração do manuscrito. JM reviu o manuscrito.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

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.

Recebido a 19 abril de 2017

Aceite a 26 de Maio de 2017

Publicado primeiro online a 22 de julho de 2017

REFERÊNCIAS

1. Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade? *Dev Med Child Neurol* 2004;46:776-82.
2. Bruni O, Novelli L. Sleep disorders in children. *BMJ Clin Evid* 2010;2010.
3. Khan S, Heussler H, McGuire T. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011:CD009140.
4. Stores G. Children's sleep disorders: modern approaches, developmental effects, and children at special risk. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:568-73.
5. Camfield P, Gordon K, Dooley J, et al. Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficits and fragmented sleep: six "N of 1" trials. *J Child Neurol* 1996;11:341-3.
6. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:186-92.
7. O'Callaghan FJ, Clarke AA, Hancock E, et al. Use of melatonin to treat sleep disorders in tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:123-6.
8. Dodge NN, Wilson GA. Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2001;16:581-4.
9. Coppola G, Iervolino G, Mastrosimone M, et al. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Brain Dev* 2004;26:373-6.
10. Garstang J, Wallis M. Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child Care Health Dev* 2006;32:585-9.
11. Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res* 2008;44:57-64.
12. Braam W, Didden R, Smits MG, et al. Melatonin for chronic insomnia in Angelman syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008;23:649-54.
13. Braam W, Didden R, Smits M, et al. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *J Intellect Disabil Res* 2008;52:256-64.
14. Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, et al. The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009;5:145-50.
15. Appleton RE, Jones AP, Gamble C, et al. The use of Melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess* 2012;16i:239.
16. Gringras P, Gamble C, Jones AP, et al. Melatonin for sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: randomised double masked placebo controlled trial. *BMJ* 2012;345:e6664.
17. Braam W, Smits MG, Didden R, et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340-9.
18. Ayyash HF, Preece P, Morton R, et al. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. *Expert Rev Neurother* 2015;15:711-7.
19. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011;45:23-6.
20. Pillar G, Shahar E, Peled N, et al. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol* 2000;23:225-8.
21. Braam W, Didden R, Maas AP, et al. Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia. *J Intellect Disabil Res* 2010;54:52-9.
22. Jan JE, Reiter RJ, Bax MC, et al. Long-term sleep disturbances in children: a cause of neuronal loss. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:380-90.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



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

Brimica[®]

Genuair[®]

brometo de acilidínio + formoterol

NOVO

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



A. MENARINI PORTUGAL

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

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

Referências bibliográficas:

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

Brim34_1/2017

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao Infarmed, I.P. (Tel: +351 21 798 71 40; Fax: +351 21 798 73 97; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt; internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>). **Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação.** Cada dose administrada (a dose libertada pelo bocal do inalador) contém 396 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 340 microgramas de acilidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Corresponde a uma dose medida de 400 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 343 microgramas de acilidínio) e uma dose medida de 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Cada dose administrada contém aproximadamente 11 mg de lactose (mono-hidratada). Pó branco ou esbranquiçado num inalador branco com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem laranja. Indicações terapêuticas: Brimica Genuair é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

Posologia e modo de administração: Posologia: A dose recomendada é de uma inalação de Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas duas vezes por dia. Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deverá ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida. Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso da função renal ou hepática. **População pediátrica** - Não existe utilização relevante de Brimica Genuair em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC. Modo de administração - via inalatória. Os doentes devem ser instruídos sobre o procedimento correto de administração do medicamento. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Asma: Brimica Genuair não deverá ser utilizado na asma; não foram realizados estudos clínicos. **Broncospasmo paradoxal:** Em estudos clínicos, não se observou broncospasmo paradoxal com Brimica Genuair na dose recomendada. No entanto, observou-se broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas inalatórias. Nesse caso, o medicamento deverá ser interrompido e deverá ser considerado outro tratamento. Não se destina a utilização em episódios agudos: Brimica Genuair não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. **Efeitos cardiovasculares:** Os doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, arritmia recentemente diagnosticada nos últimos 3 meses, QTC (método de Bazett) acima de 470 mseg ou que foram hospitalizados nos últimos 12 meses por insuficiência cardíaca das classes funcionais III e IV da "New York Heart Association" foram excluídos dos estudos clínicos, pelo que Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes. Em alguns doentes, os agonistas β_2 -adrenérgicos podem produzir aumentos da frequência cardíaca e da tensão arterial e alterações no eletrocardiograma (ECG) tais como aplanamento da onda T, depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QTC. Caso ocorram estes efeitos, poderá ser necessário descontinuar o tratamento. Os agonistas β_2 -adrenérgicos de ação prolongada devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de ou com prolongamento do intervalo QTC ou tratados com medicamentos com efeitos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia com doses elevadas de agonistas β_2 -adrenérgicos. Normalmente, a hipocalcemia é transitória, não exigindo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcemia poderá ser potenciada pela hipoxia e pelo tratamento concomitante. A hipocalcemia aumenta a suscetibilidade para arritmias cardíacas. Devido à sua atividade anticolinérgica, Brimica Genuair deverá ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado (ainda que o contacto direto do medicamento com os olhos seja pouco provável). A xerostomia que tem sido observada com o tratamento anticolinérgico pode, a longo prazo, estar associada a cáries dentárias. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A coadministração de Brimica Genuair com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β_2 -adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada, pelo que a mesma não é recomendada. O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteróides ou diuréticos não poupadores de potássio poderá potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas β_2 -adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante. Os bloqueadores β -adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito dos agonistas β_2 -adrenérgicos. Se forem necessários bloqueadores β -adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos cardioseletivos, embora também estes devam ser administrados com precaução. Brimica Genuair deverá ser administrado com precaução em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTC, tais como inibidores da monoaminooxidase, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos ou macrolídeos, dado que a ação do formoterol, um componente de Brimica Genuair, no sistema cardiovascular poderá ser potenciada por estes medicamentos. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTC estão associados a um aumento do risco de arritmias ventriculares. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas mais frequentemente notificadas com Brimica Genuair foram rinofaringite (7,9%) e cefaleias (6,8%). **Frequentes:** Rinofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, abcesso dentário, insónia, ansiedade, cefaleias, tonturas, tremor, Tosse, Diarreia, Náuseas, Xerostomia, Mialgia, Espasmos musculares, Edema periférico e Aumento da creatina fosfoquinase no sangue. **Pouco frequentes:** Hipocalcemia, Hiperglicemia, Agitação, Disgeusia, Visão turva, Taquicardia, Prolongamento do QTC no eletrocardiograma, Palpitações, Distonia, Irritação da garganta, Estomatite, Erupção cutânea, Prurido, Retenção urinária e Aumento da tensão arterial. **Raras:** Hipersensibilidade e Broncospasmo, incluindo paradoxal. **Desconhecidas:** Angioedema, Reação anafilática. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suécia. **Representante Local do Titular da A.I.M.:** A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A., Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A, Rua dos Malhões nº. 1, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal, Tel: +351 210 935 500

Informações revistas em Agosto de 2016. Para mais informações deverá contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado: A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A. Medicamento sujeito a receita médica. Medicamento comparticipado - Escalão B (Regime Geral 60%; Regime Especial 84%)