

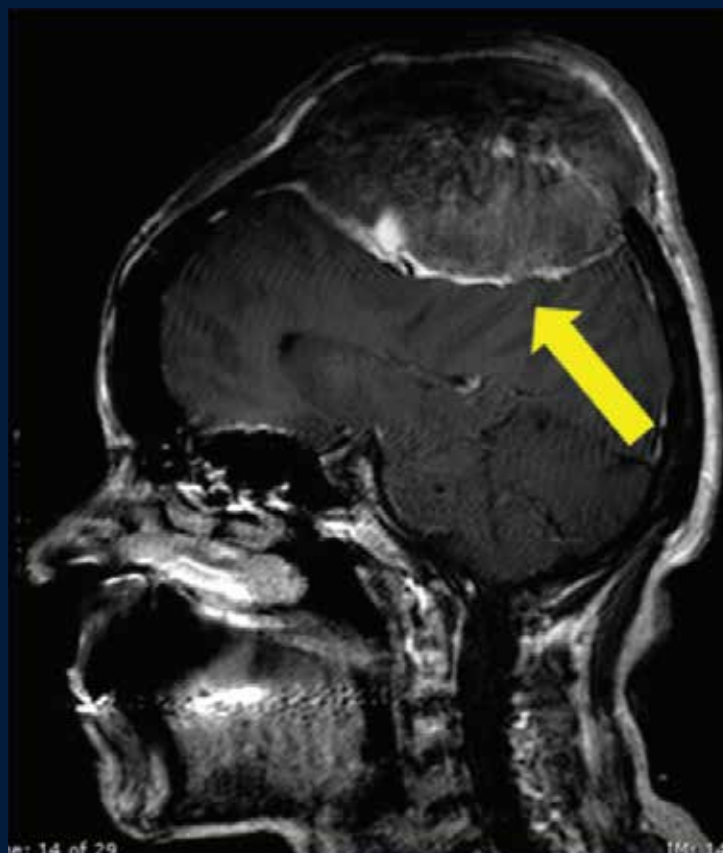
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®

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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO ANORO COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifrenatato).

FORMA FARMACÉUTICA Pó para inalação em recipiente unidose.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** *Adultos* A dose recomendada é uma inalação 1x/dia. Deve ser administrado 1x/dia à mesma hora do dia todos os dias para manter a 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 utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

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

estudado nesta população. **Broncospasmo paradoxal:** Pode produzir broncospasmo paradoxal que pode colocar a vida em risco. O tratamento deve ser suspenso imediatamente e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Não se destina a utilização aguda:** Não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. **Deterioração da doença:** O aumento da utilização de broncodilatadores de curta duração de ação para alívio dos sintomas indica deterioração do controlo. Na eventualidade de deterioração da DPOC durante o tratamento, deve realizar-se uma reavaliação ao doente e ao regime de tratamento da DPOC. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser vistos efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., fibrilhação auricular e taquicardia. Deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave. **Atividade antimuscarínica:** Deve ser utilizado com precaução em doentes com retenção urinária ou com glaucoma de ângulo fechado. **Hipocalcemia:** 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 hipocalcemia. **Hiperglicemia:** Pode produzir hiperglicemia transitória em alguns doentes. Após o início do tratamento a glicose 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 *Raros* 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** *Raros* 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 Algrs

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 8.272

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)

M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
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)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)
J-L 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)
B Mohlekesi (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 4

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

julho-agosto 2017

Edição Portuguesa N.º 4 julho / agosto 2017 - Volume 1

149 Editorial

151 Editorial

151 Transformar a dificuldade numa oportunidade: reabilitação e carência socioeconómica

154 Pensar além dos pulmões: «outros» fatores de risco de hospitalização por pneumonia

155 Vale a pena tratar os doentes com apneia obstrutiva do sono com novas estratégias anti-hipertensivas dedicadas?

157 Artigo original

157 «O Score é Importante»: amplas variações no desempenho de previsão de 18 sistemas «track and trigger» pediátricos

166 Sono

166 Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): ensaio cruzado aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo

174 Doença pulmonar ocupacional

174 Exposição ocupacional a pesticidas e saúde respiratória: estudo transversal de grande escala em três sistemas de exploração agrícola comercial na Etiópia

183 Doença pulmonar obstrutiva crónica

183 Atividade física aumenta com um programa semiautomático de tele treino de 12 semanas em doentes com DPOC: um ensaio multicêntrico controlado aleatorizado



Thorax

com artigos do
Archives of
Disease in Childhood

Edição bimestral em língua portuguesa

Editada por:

Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

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

Comissão Científica

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

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,



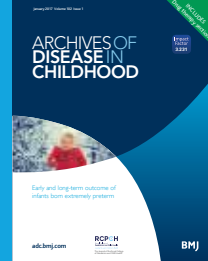
Onoma, Gabinete de Traduções, Lda
Rua Coelho da Rocha, 73, CV
1350-073 Lisboa
www.onoma.pt

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

Periodicidade: 6 números anuais

Isenta de registo na E.R.C ao abrigo do decreto regulamentar 8/99 de 9/6, artigo 12º n.º1-a.

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €



Editor in Chief

Martin Ward Platt

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Imti Choonara (Drug Therapy)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

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

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: 8.121

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK)
R Chambers (UK)
T Coleman (UK)
GJ Criner (USA)
J Davies (UK)
A Floto (UK)
M Griffiths (UK)
L Heaney (UK)
N Hopkinson (UK)
S Janes (UK)
B Kampman (UK)
B Mohkelesi (USA)
P O'Byrne (Canada)

JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Shaheen (UK)
R Stevens (USA)
A Vonk Noordegraaf
(The Netherlands)
C Wainwright (Australia)
T Wilkinson (UK)
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: sfzsimmons@bmj.com

Online Sales Advertising

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

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

Os *scores* de alerta precoce são definidos como ferramentas para detectar precocemente a deterioração clínica de crianças em internamento a partir da observação periódica de parâmetros fisiológicos, e do seu registo, que geram de uma pontuação numérica e critérios predeterminados para uma actuação urgente.

O objetivo é garantir o reconhecimento atempado de doentes críticos potenciais e garantir uma resposta oportuna e adequada dos profissionais qualificados.

Embora essencialmente utilizados no internamento podem igualmente ter utilidade nos contactos telefónicos de triagem e nos contatos de emergência pré-hospitalar.

Neste quarto número da tradução de artigos seleccionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease of Childhood*, dedicados aos Sócios das Sociedades Científicas de Pneumologia, Alergologia e Imunologia Clínica, Medicina Geral e Familiar e Pediatria gostaríamos de sublinhar a importância da leitura do artigo de Susan M Chapman *et al* com o título «O Score é Importante»: amplas variações no desempenho de previsão de 18 sistemas «track and trigger» pediátricos.

Como sublinhado no editorial do mesmo periódico por Peter J Lillitos e Ian K Maconochie, apesar das limitações, a medição e registo de *scores* clínicos cria alertas, homogeneiza a prática e facilita a comunicação.

Um artigo a ler de forma a modificar e melhorar as nossas práticas que embora dedicado essencialmente à Pediatria será seguramente lido com interesse por muitos.

Não quero deixar de aproveitar a oportunidade para felicitar quem teve a iniciativa e quem a mantém ao longo destes 4 números, muito bem vindos e com relevância na facilidade com que difunde informação.

Teresa Bandeira

Presidente da Sociedade de Pneumologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria

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 Oruamabo (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 Tudur 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>

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

Transformar a dificuldade numa oportunidade: reabilitação e carência socioeconómica

Kylie N Johnston,¹ Marie T Williams²

Foi determinada a eficácia da reabilitação pulmonar para pessoas com DPOC, a ponto de se considerar desnecessária a realização de mais ensaios clínicos controlados que comparem a reabilitação pulmonar com os cuidados habituais.^{1,2} Mais difícil de determinar é até que ponto o benefício para a saúde relatado nos ensaios clínicos de reabilitação pulmonar se reflete nos contextos da vida real. Nos ambientes clínicos reais, a eficácia da reabilitação pulmonar para as pessoas com DPOC será provavelmente confundida pela heterogeneidade dos sistemas de saúde nacionais, pela estrutura e pelos recursos humanos dos programas de reabilitação e pelas características dos participantes que são referenciados, que acedem a e que executam a reabilitação pulmonar. Embora ensaios clínicos pragmáticos pudessem fornecer informações locais sobre a eficácia da reabilitação pulmonar, inquéritos do tipo censos sobre as evoluções clínicas e os dados socio-demográficos ou registos de reabilitação pulmonar, como os criados nos EUA³ e propostos na Austrália,⁴ permitem explorar, ao nível da população, as associações entre a prestação dos serviços, as características demográficas e as evoluções clínicas.

O valor deste tipo de abordagens ao nível da população é evidente no artigo de Steiner *et al*⁵, publicado na *Thorax*. Utilizando dados do Programa Nacional de Auditorias Clínicas para a DPOC de 2015 (Inglaterra e País de Gales), Steiner *et al* apresentam uma análise da adesão e do desempenho de doentes de 230 serviços de reabilitação pulmonar,⁶ incluindo mais de 7000 participantes com DPOC.⁷ Steiner *et al* relataram que a conclusão da reabilitação pulmonar (definida como a comparação numa avaliação de alta) é inferior nos doentes com níveis superiores de carência socioeconómica. Quando os programas não são «concluídos», não é expectável que alcancem os maiores benefícios da reabilitação no que toca à qualidade de vida, à falta de ar e à capacidade de exercício. Esta constatação é consistente com os resultados mostrados

noutros estudos baseados na população, em que pessoas com DPOC e um estatuto socioeconómico inferior obtêm resultados inferiores em toda a linha, incluindo uma maior mortalidade, mais internamentos, menor uso de medicação inalada e pior qualidade de vida relacionada com a saúde.⁸ Vale a pena chamar a atenção para o facto de que, nos ensaios sobre reabilitação pulmonar, não existe atualmente consistência nos critérios *a priori* para uma comparação «suficiente» nas sessões (relatados 50%-100%) e, embora possa ser expectável que taxas de comparação superiores resultem na obtenção de mais benefícios da reabilitação pulmonar, não dispomos atualmente de evidências claras de resposta à dose.⁹

Um reduzido grau de referenciação e a baixa adesão à reabilitação pulmonar são os problemas genericamente reconhecidos e dão origem a que <5% das pessoas com DPOC recebam esta intervenção.¹⁰ No subgrupo de pessoas socioeconomicamente desfavorecidas com DPOC, as taxas de referenciação e adesão poderão ser ainda mais reduzidas. Na discussão dos seus achados, Steiner *et al* compararam o perfil de carência dos doentes que realizaram uma consulta inicial de reabilitação pulmonar com o perfil daqueles que acedem aos serviços hospitalares para acompanhamento da DPOC (dados também derivados da Auditoria Nacional à DPOC¹¹). O grupo de doentes internados apresentava um perfil socioeconomicamente mais desfavorecido, o que sugeria que as pessoas mais carenciadas e com DPOC estavam sub-representadas na realização de uma primeira consulta de reabilitação pulmonar. Os obstáculos à primeira consulta de reabilitação pulmonar associados ao estatuto socioeconómico podem surgir em diversos pontos. A referenciação para a reabilitação pulmonar poderá não ser oferecida pelos médicos de cuidados primários¹² e sabe-se que é reduzida a inclusão da referenciação no âmbito de um itinerário pós-exacerbação (2% das referenciações para reabilitação pulmonar em Inglaterra e País de Gales;⁷ 0,62% nos EUA¹⁰). Nos dados de auditoria de Inglaterra e País de Gales, apenas 69% dos doentes referenciados realizaram posteriormente uma consulta de reabilitação pulmonar, referindo como motivos predominantes a ausência de perceção de benefício, uma referenciação clinicamente inadequada e doenças comórbidas.⁷ Entre os doentes que realizam a primeira consulta, outros 40% não concluíram o pro-

grama, uma vez mais devido a ausência de perceção de benefício, comorbilidades e exacerbações da DPOC.⁷

Contudo, embora houvesse uma menor probabilidade de as pessoas com DPOC e perfis socioeconomicamente desfavorecidos comparecerem numa avaliação de alta, Steiner *et al* relatam que os ganhos alcançados em termos de estado de saúde e capacidade de exercício funcional caso concluíssem a reabilitação pulmonar não diferiam consoante os estratos socioeconómicos (depois de considerar outras variáveis basais associadas). É útil examinar o grau de melhoria clínica alcançado com a reabilitação pulmonar nesta amostra no mundo real, em que os critérios de elegibilidade para o programa poderão ser menos restritivos do que em ensaios aleatorizados controlados sobre reabilitação pulmonar. Os critérios de elegibilidade dos ensaios que contribuíram para a revisão definitiva da eficácia da reabilitação pulmonar¹ não foram eles próprios alvo de uma análise sistemática. McCarthy *et al*¹ relataram um enviesamento para o sexo masculino (69% de todos os participantes dos estudos incluídos) e tabelas de extração de dados indicam que muitos estudos excluam os doentes com problemas de locomoção, distúrbios músculo-esqueléticos e ortopédicos, falta de motivação ou qualquer doença que pudesse limitar a tolerância ao exercício. Pelo contrário, as pessoas com multimorbilidade, problemas de locomoção e distúrbios mentais estão presentes nestes dados da auditoria nacional e, embora as comorbilidades tenham sido associadas unilateralmente a taxas de conclusão inferiores, a sua presença não apresentou uma associação globalmente negativa às evoluções clínicas.

Dado que 94% da população alvo da auditoria se autoidentificou como sendo branca e britânica,⁷ uma outra lacuna que este artigo vem destacar é a necessidade de implementar dados de reabilitação pulmonar e evolução clínica para populações etnicamente diversas e indígenas. Os britânicos não brancos estavam sub-representados entre os participantes na reabilitação pulmonar em Inglaterra e País de Gales, comparativamente com a população geral.¹³ De modo semelhante, as pessoas indígenas estão praticamente ausentes dos programas de reabilitação pulmonar e da investigação relacionada,¹⁴ mas apresentam uma disparidade ao nível da saúde muito além do que pode ser unicamente associado ao estatuto socioeconómico. Nestes casos, os obstáculos à implementação da reabilitação pulmonar incluem o pessoal, os recursos e a sustentabilidade dos programas em contextos rurais e remotos¹⁵, a par de uma abordagem ao significado e à relevância culturais para os participantes indígenas.^{14,15}

¹Sansom Institute for Health Research, University of South Australia, Adelaide, Australia; ²Alliance for Research in Exercise, Nutrition and Activity (ARENA), Sansom Institute for Health Research, University of South Australia, Adelaide, Australia
Correspondência para Dr Kylie Johnston, School of Health Sciences, Sansom Institute for Health Research, University of South Australia, GPO Box 2471, Adelaide, SA 5001, Australia; kylie.johnston@unisa.edu.au

O desafio que nos apresenta este estudo, tal como articulado pelos autores, é o de aumentar a referência e a prestação de serviços de reabilitação pulmonar, dando prioridade aos doentes em situação de carência socioeconómica. Considerando que a DPOC está desproporcionadamente representada nos grupos socioeconómicos mais desfavorecidos, tem faltado até hoje uma análise mundial⁸ da influência de fatores sociais sobre a implementação da reabilitação pulmonar. As recomendações de Steiner *et al* incluem a «consciencialização para os benefícios da reabilitação pulmonar nos doentes de zonas desfavorecidas e a alteração da prática de referência entre os profissionais de saúde que prestam cuidados nestas zonas».⁵ Esta última poderá ser promovida mediante processos claros que incluam um itinerário de referência desde os cuidados hospitalares e pela intensificação do apoio financeiro, de modo a fazer da reabilitação pulmonar uma componente habitual dos cuidados primários de pessoas com DPOC nestas zonas.¹²

A eliminação dos obstáculos e a promoção dos benefícios da reabilitação pulmonar para as pessoas com DPOC em zonas de carência socioeconómica implicará abordar obstáculos externos gerais já conhecidos, como o transporte e a doença.¹⁶ Contudo, as estratégias específicas desta população alvo têm de reconhecer o gradiente socioeconómico dos comportamentos promotores da saúde, incluindo a alimentação, a atividade física e a cessação tabágica. As intervenções de alteração de comportamentos orientadas para a atividade física em grupos socioeconómicos mais desfavorecidos revelam globalmente um pequeno efeito positivo,¹⁷ mas inferior quando essas intervenções são aplicadas à população geral. Procurar alcançar estratégias específicas de alteração de comportamentos que tenham demonstrado eficácia em populações de estratos socioeconómicos desfavorecidos poderá ser um caminho a seguir. A título de exemplo simples, um estudo qualitativo realizado na Holanda e que explorou as percepções de comportamentos em saúde de pessoas com um estatuto socioeconómico mais desfavorecido determinou que a motivação para mudar era mais

induzida por queixas de saúde do que por motivos de prevenção; fazer parte de um grupo de iguais foi encarado como algo que poderia promover uma mudança de estilo de vida.¹⁸ Ambos estes aspetos surgiam facilmente destacados nas conversas entre os referenciadores e as pessoas que afirmam beneficiar da reabilitação pulmonar.

Apesar dos avanços na gestão clínica, subjacente à «ausência de percepção de benefício» da reabilitação pulmonar expressa por doentes e profissionais de saúde, poderá estar ainda um niilismo terapêutico que tem sido há muito associado tanto à DPOC como à síndrome de falta de ar crónica.¹⁹ É também imaginável que esta atitude seja ampliada nos ambientes de carência socioeconómica e que sejam necessárias estratégias específicas para a enfrentar. Poderá estar ainda a contribuir a insuficiente literacia em saúde associada a um estatuto socioeconómico mais desfavorecido, que diz respeito à capacidade de obter, processar e compreender a informação e os serviços básicos de saúde e os serviços necessários para tomar decisões adequadas no que toca aos cuidados de saúde.²⁰ Em pessoas com DPOC, uma reduzida literacia em saúde está associada a piores resultados em saúde e a um desamparo aprendido,²⁰ o que sugere outro mecanismo possível para a ausência de percepção dos benefícios a alcançar com a reabilitação pulmonar.

Steiner *et al* estão entre os primeiros, mas não serão provavelmente os últimos, a fornecer evidências claras de disparidades em saúde causada por uma carência socioeconómica no acesso a e na conclusão da reabilitação pulmonar. As oportunidades proporcionadas pelas auditorias ou registos nacionais têm um valor incalculável e geram a possibilidade real de conseguirmos identificar grupos e processos que careçam de uma maior priorização. Com base na análise desta auditoria em particular, precisamos de desenvolver estratégias que melhorem a orientação da reabilitação pulmonar, de modo que se torne relevante e acessível para a maioria das pessoas com DPOC carenciadas.

Contribuições KNU e MTW desenvolveram conjuntamente o conceito deste editorial. KNU escreveu o primeiro rascunho. KNU e a MTW analisaram e modificaram o rascunho e concordaram com a sua versão final.
Conflitos de interesses Nada a declarar

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

Para citar Johnston KN, Williams MT. Thorax 2017;72:493–494.

Publicado primeiro online a 14 de fevereiro de 2016
► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209376>
Thorax 2017;72:493–494.
doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209798

REFERÊNCIAS

- McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;(2):CD003793.
- Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, et al. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. Cochrane Database Syst Rev 2015;(11):ED000107.
- American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Outpatient Pulmonary Rehabilitation Data Registry. 2016. <https://www.aacvpr.org/Registry/Pulmonary-Rehabilitation-Registry> (accessed Dec 2016).
- Marks G, Reddel H, Guevara-Rattray E, et al. Australian Institute of Health and Welfare. Monitoring pulmonary rehabilitation and long-term oxygen therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Australia: a discussion paper. Canberra: AIHW, 2013; Cat. no. ACM 29.
- Steiner MC, Lowe D, Beckford K, et al. Socioeconomic deprivation and the outcomes of pulmonary rehabilitation in England and Wales. Thorax.
- Steiner M, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. Pulmonary Rehabilitation: Time to breathe better. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Resources and organisation of Pulmonary Rehabilitation services in England and Wales 2015. National organisational audit report. London: RCP, 2015.
- Steiner M, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. Pulmonary Rehabilitation: Steps to breathe better. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of Pulmonary Rehabilitation services in England and Wales 2015. National clinical audit report. London: RCP, 2016.
- Pleasant RA, Riley IL, Mannino DM. Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:2475–96.
- Williams MT, Lewis L, McKeough Z, et al. Reporting of exercise attendance rates for people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respirology 2014;19:30–7.
- Nishi SP, Zhang W, Kuo Y, et al. Pulmonary rehabilitation utilization in older adults with chronic obstructive pulmonary disease, 2003–2012. J Cardiopulm Rehabil Prev 2016;36:375–82.
- Stone RA, Holzhauser-Barrie J, Lowe D, et al. COPD: Who cares matters. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England and Wales 2014. National clinical audit report. London: RCP, 2015.
- Johnston KN, Young M, Grimmer K, et al. Barriers to, and facilitators for, referral to pulmonary rehabilitation in COPD patients from the perspective of Australian general practitioners: a qualitative study. Prim Care Respir J 2013;22:319–24.
- Office for National Statistics. Ethnicity and national identity in England and Wales: 2011. 2012. <https://www.ons.gov.uk/people-populationandcommunity/culturalidentity/ethnicity/articles/ethnicityandnationalidentityinenglandandwales/2012-12-11> (accessed Dec 2016).
- Levack WM, Jones B, Grainger R, et al. Whakawhangananga: the importance of culturally meaningful connections to improve uptake of pulmonary rehabilitation by Māori with COPD—a qualitative study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:489–501.
- Johnston CL, Maxwell LJ, Alison JA. Establishing and delivering pulmonary rehabilitation in rural and remote settings: The opinions, attitudes and concerns of health care professionals. Aust J Rural Health 2016;24:106–14.
- Keating A, Lee AL, Holland AE. Lack of perceived benefit and inadequate transport influence uptake and completion of pulmonary rehabilitation in people with chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study. J Physiother 2011;57:183–90.
- Bull ER, Dombrowski SU, McCleary N, et al. Are interventions for low-income groups effective in changing eating, physical activity and smoking behaviours? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2014;4:e006046.
- Bukman AJ, Teuscher D, Feskens EJ, et al. Perceptions on healthy eating, physical activity and lifestyle advice: opportunities for adapting lifestyle interventions to individuals with low socioeconomic status. BMC Public Health 2014;14:1036.
- Currow DC, Abernethy AP. Therapeutic nihilism: the next hurdle in improving the treatment of breathlessness. Curr Opin Support Palliat Care 2011;5:69–70.
- Omachi TA, Sarkar U, Yelin EH, et al. Lower health literacy is associated with poorer health status and outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. J Gen Intern Med 2012;28:74–81.

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 Acrescentar 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

Pensar além dos pulmões: «outros» fatores de risco de hospitalização por pneumonia

C I Bloom, J K Quint

A memória dos sintomas de infecção pneumónica atravessa toda a nossa história, sendo que os primeiros foram descritos durante a civilização da Grécia Antiga. Mas só no século XIX se descreveu a doença por direito próprio, depois de se observarem as bactérias que estão na sua origem. Apesar do rápido declínio das taxas de mortalidade, com a produção de antibióticos em massa, esta doença não deixa de se manter como um grave problema global.¹

À cabeça do doente, são atualmente bem reconhecidas várias determinantes como marcadores de gravidade da pneumonia adquirida na comunidade (PAC), como idade >65 anos, DPOC, tabagismo e demência.² Além do mais, todos procuramos tratamentos imunossupressores e temos consciência de que a infeção é muitas vezes mais grave em indivíduos imunocomprometidos, mas existem outros fatores que poderão normalmente não ser considerados, como a terapia de privação de androgénios (TPA).

É bem provável que médicos especialistas em doenças respiratórias tratem doentes com cancro da próstata, o segundo cancro mais frequente no Reino Unido, com uma incidência em rápido crescimento (147/10 000 em 2014, com previsão de 233/100 000 em 2035).³ Dado que o cancro da próstata é dependente de androgénios, uma forma de tratamento frequente nos indivíduos com doença metastática ou de alto risco tem sido a utilização de TPA.⁴ Recentemente, esta está a ser cada vez mais utilizada em indivíduos com doença menos avançada, embora sem evidências claras de benefícios.⁵ A lista de efeitos secundários da exposição prolongada é longa e preocupante, incluindo osteoporose, síndrome metabólica, disfunção sexual e danos cardiovasculares, conduzindo assim à utilização frequente da terapia por TPA intermitente, mas com um êxito questionável.⁶

Dois estudos observacionais anteriores abordaram a questão da pneumonia em associação com a TPA; estes estudos limitados obtiveram resultados contraditórios, sendo que um se limi-

tava a apenas um tipo de TPA e o outro pecava por um enviesamento de tempo de imortalidade e por ter subestimado a associação.^{7,8} Na *Thorax*, Hicks *et al*⁹ realizaram um estudo de grande escala baseado na população sobre homens do Reino Unido com cancro da próstata não metastático recém-diagnosticado, entre 1998 e 2015. Utilizaram dados obtidos de processos clínicos eletrónicos para medir extensivamente o risco de hospitalização por PAC, comparando os doentes atualmente tratados com TPA, ou doentes que já tinham terminado a utilização da TPA, com doentes a quem nunca tinha sido administrada TPA. Todos os doentes a receber qualquer forma atual de TPA apresentavam um risco ajustado acrescido de 81 % (HR=1,81, IC 95 % 1,47 a 2,23); os doentes que tomavam agonistas da hormona libertadora da gonadotropina sozinha (a maioria das prescrições de TPA) apresentavam um risco acrescido de 73 % (HR=1,73, IC 95 % 1,39 a 2,16). A associação era evidente com menos de 6 meses de utilização de TPA, que subia para o nível máximo de risco com um período de 13-18 meses de tratamento, mas os doentes que já tinham terminado a utilização de TPA não apresentavam um risco acrescido. Os possíveis mecanismos que explicam os efeitos potencialmente imunossupressores da TPA incluem interferência na ativação das células T¹⁰ e um défice de granulopoiese.¹¹

Tratou-se de um estudo realizado corretamente, com achados convincentes que os autores corroboraram com uma fundamentação imunológica credível. O estudo vem também recordar-nos oportunamente a força e as potenciais debilidades das evidências retiradas do mundo real. A fonte de dados utilizada neste estudo (*Clinical Practice Research Datalink*) tem várias mais-valias, incluindo a sua enorme dimensão (abrange mais de 11,3 milhões de doentes), a amplitude de cobertura, o seguimento a longo prazo, a representatividade e a qualidade dos dados, que são bem explorados no mesmo.¹² Existem no entanto outros aspetos destas fontes de dados que, se não forem cuidadosamente pré-analisados, poderão conduzir a conclusões erróneas. Uma dessas limitações consiste no facto de poderem não ser registados alguns aspetos relacionados com a saúde, como prescrições de cuidados secundários; isto poderá potencialmente dar origem a uma classificação incorreta da exposição, embora os autores argumentem aqui que, em sua opinião,

essa possibilidade é limitada. Assinalam que existe uma prevalência elevada de utilização de TPA nesta coorte (59 %), o que poderá ser um argumento razoável, mas difícil de comprovar com base na informação disponível.

Outra variável que não foi registada é o estágio e o grau de doença oncológica. Os autores ajustaram para múltiplos potenciais confundidores, mas não conseguiram o ajuste para a gravidade da doença. Utilizaram dois modelos estatísticos alternativos (*scores* de propensão de alta dimensão e modelos de estrutura marginal) que podem ser utilizados em estudos observacionais para superar efeitos confundidores que não sejam medidos. O desenvolvimento de conhecimentos de análise de dados clínicos está a conhecer um rápido avanço, em busca de uma acumulação prolífica de dados dos doentes, e aumenta permanentemente o valor destes estudos com dados do mundo real.

Existe atualmente uma reduzida base de evidências para iniciar a TPA em doentes com cancro da próstata de baixo risco, mas a verdade é que ocorre com frequência. Por outro lado, este estudo fornece evidências quotidianas suficientes para ponderar a noção de que a TPA poderá muito bem ser um determinante de hospitalização por PAC que tem sido negligenciado e que esta associação aparente, com o aumento da prevalência do tratamento, nos leva a recomendar a realização de uma investigação epidemiológica mais aprofundada.

Contribuições CIB escreveu o primeiro rascunho. JKQ e CIB contribuíram para projetos subsequentes e aprovaram a versão enviada.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

Para citar Bloom CI, Quint JK, *Thorax* 2017;72:596-597.

Publicado primeiro online a 7 de março de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209512>
Thorax 2017;72:596-597.

<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209512>

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. World Pneumonia Day 2014: Pneumonia Fact Sheet. Geneva: WHO, 2014. <http://worldpneumoday.org/wp-content/uploads/2014/11/Final-WPD-2014-Fact-Sheet.pdf>.
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
- Cancer Research UK. Prostate cancer statistics. London: Cancer Research UK, 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer#heading=Zero>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management [CG175]. London: NICE, Jan 2014.
- Gilbert SM, Kuo YF, Shahinian VB. Prevalent and incident use of androgen deprivation therapy among men with prostate cancer in the United States. *Urol Oncol* 2011;29:647-53.
- Liede A, Hallett DC, Hope K, et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open* 2016;1:e000040.
- Schmid M, Hanske J, Ravi P, et al. Relationship between androgen deprivation therapy and community-acquired respiratory infections in patients with prostate cancer. *Int J Urol* 2016;23:305-11.
- Chung SD, Liu SP, Lin HC, et al. Increased risk of pneumonia in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonists for prostate cancer. *PLoS ONE* 2014;9:e101254.
- Hicks BM, Yin H, Bladou F, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia. *Thorax*
- Pu Y, Xu M, Liang Y, et al. Androgen receptor antagonists compromise T cell response against prostate cancer leading to early tumor relapse. *Sci Transl Med* 2016;8:333ra47.
- Chuang KH, Altuwaijri S, Li G, et al. Neutropenia with impaired host defense against microbial infection in mice lacking androgen receptor. *J Exp Med* 2009;206:1181-99.
- Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: clinical practice research datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827-36.

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

Correspondência para Dr J K Quint, Department of Respiratory Epidemiology, Occupational Medicine and Public Health, National Heart and Lung Institute, Emmanuel Kaye Building, Imperial College London, London SW3 6LR, UK; j.k.quint@imperial.ac.uk

Vale a pena tratar os doentes com apneia obstrutiva do sono com novas estratégias anti-hipertensivas dedicadas?

Renaud Tamisier,^{1,2} Patrick Lévy,^{1,2} Jean-Louis Pépin^{1,2}

A hipertensão afeta 25 % da população adulta e é ainda uma das principais causas de mortalidade cardiovascular, sendo responsável por 13,5 % de todas as mortes. Metade de todos os AVC e acontecimentos de doença cardíaca isquémica são atribuídos a hipertensão.^{1,2} A maioria dos doentes apresenta hipertensão de grau I (pressão arterial sistólica de 140-159 mmHg e/ou pressão arterial diastólica de 90-99 mmHg) sem doença cardiovascular coexistente. Uma redução eficaz da pressão arterial nesta população reduz significativamente os casos de AVC e de morte.³

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é atualmente reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão segundo as *guidelines* internacionais europeias e dos EUA. Na AOS, a elevação da pressão arterial deve-se, em parte, a hipoxemia intermitente conducente a um aumento do tónus simpático e a um défice do ganho do barorreflexo.⁴ Alterações na vasoconstrição e vasodilatação arterial⁵ devido a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁶ são também fatores contributivos significativos. Embora a AOS e a hipertensão estejam estreitamente associadas numa relação dose/resposta, o impacto do tratamento da AOS a curto prazo sobre a redução da pressão arterial em populações de doentes com AOS não selecionados é relativamente ligeira, com uma redução média da pressão arterial em 24 horas de cerca de 2 mm Hg. Este efeito é ligeiramente superior em doentes que adiram à CPAP ou a dispositivos de avanço mandibular, presumivelmente porque permitem que o sono REM (*rapid eye movement*, movimento rápido dos olhos) no fim da noite esteja livre de acontecimentos respiratórios obstrutivos.⁷⁻⁹

É razoável pensar que as estratégias terapêuticas que combinem o tratamento da AOS e anti-hipertensivos farmacológicos seriam sinérgicas.^{10,11} Estudos anteriores^{10,11} demonstraram que, em doentes hipertensos com AOS, o losartan ou o valsartan são de longe mais eficazes do que a CPAP na redução da pressão arterial, apesar de a pressão arterial noturna

ser mais bem controlada quando se utiliza a CPAP concomitantemente com estes medicamentos. Isto vem sublinhar a necessidade de estudar mais aprofundadamente estratégias específicas em doentes hipertensos com AOS, dado que se conta com uma resposta diferente daquela evidenciada pela população geral hipertensa mas sem AOS.

O estudo apresentado na *Thorax* por Serinel *et al*¹² procurou abordar uma peça do puzzle no que toca a uma melhor estratégia de gestão da hipertensão associada à AOS. Utilizando um desenho de ensaio controlado aleatorizado cruzado bem estabelecido, os autores exploraram a possibilidade de a cronoterapia proporcionar um benefício específico em doentes hipertensos com AOS. Dado que a hipertensão na AOS é classicamente noturna e que se agrava durante o sono REM, os autores formularam a hipótese de a redução da pressão arterial noturna ser superior ao administrar perindopril ao final do dia, comparativamente com uma administração de manhã. A cronoterapia na hipertensão essencial¹³ ou em diabetes hipertensos¹⁴ melhora o efeito de redução da pressão arterial da farmacoterapia durante a noite, sem debilitar o efeito diurno. O objetivo de administrar anti-hipertensivos ao fim do dia consiste em repor o perfil normal de *dipping* circadiano da pressão arterial, que é a redução de > 10% da pressão arterial durante o sono comparativamente com a pressão arterial diurna em vigília. Contudo, no presente estudo, uma administração de perindopril ao fim do dia não gerou um efeito superior no controlo da pressão arterial comparativamente com a administração matinal em doentes hipertensos com AOS moderada a grave não tratada. Com efeito, a pressão arterial sistólica diurna diminuiu mais eficazmente com a administração matinal de perindopril comparativamente com a administração ao fim do dia. Estes resultados destacam as complexidades e as diferenças no tratamento da hipertensão em doentes com AOS. A cronoterapia, por si só, não é adequada para melhorar a hipertensão noturna e conduz na verdade a um pior controlo da pressão arterial durante o dia, nesta população de doentes. Na última parte do estudo, ambos os grupos utilizaram CPAP durante 8 semanas, com um desenho aberto. Este tratamento combinado (ou seja, inibidores da ECA e

CPAP) reduziu a pressão arterial sistólica mais 3 mm Hg durante o sono, o que confirma os achados de relatos anteriores.^{10,11}

O estudo de Serinel *et al*¹² é um EAC bem realizado e analisado. Algumas limitações poderão ser a ausência de um grupo hipertenso não AOS e o facto de não utilizar uma simulação de CPAP, embora tal pudesse ter tido um impacto apenas marginal nos resultados relatados. Além do mais, permanece por esclarecer se os resultados negativos da cronoterapia com inibidores da ECA constituem um efeito de classe ou se se aplicam a todos os anti-hipertensos. Em última análise, uma limitação fundamental na área da apneia do sono e da hipertensão, que não é exclusiva do estudo de Serinel *et al*, é constituída pelos tamanhos de amostra relativamente pequenos e a curta duração do seguimento (n=79 e seguimento de 6 semanas no estudo de Serinel *et al*). É muito menos do que os 3013 doentes incluídos no estudo MAPEC que foram seguidos durante um período mediano de 5,6 anos. Os investigadores do MAPEC determinaram uma redução significativa do risco cardiovascular utilizando a administração de anti-hipertensivos ao final do dia.¹⁵ A comunidade da AOS tem de convencer os financiadores académicos e industriais dos fundamentos para definir indicações de medicação específicas para a hipertensão associada à AOS.

Um conceito essencial do estudo de Serinel *et al*, e de outros anteriores nesta área, é que a hipertensão associada à AOS é uma verdadeira «hipertensão resistente» que exige estudos dedicados e *guidelines* específicas. Por exemplo, um perfil não-*dipping* é típico destes doentes; este perfil, mesmo que isoladamente, está associado a um risco acrescido de doença cardiovascular e morte.¹⁶ No estudo MAPEC, a cronoterapia melhorou a pressão arterial noturna e originou uma redução de 17 % do risco cardiovascular por cada 5 mmHg de redução da pressão arterial sistólica no sono (p<0,001) em doentes com hipertensão essencial.¹⁵ Os achados negativos de Serinel *et al*¹² demonstram que esses resultados não podem ser extrapolados para a população com AOS. Embora a CPAP seja a norma de ouro no tratamento da AOS, não é necessariamente eficaz na redução da pressão arterial, especialmente se a adesão ao tratamento for reduzida. No estudo SAVE (*Sleep Apnea CardioVascular Endpoints*), não se observou nenhuma diferença na evolução cardiovascular em doentes com AOS e doença coronária ou cerebrovascular estabelecida, com uma duração média de tratamento com CPAP de 3,7 anos, comparativamente com os cuidados habituais. Além do mais, a adesão média à CPAP de 3,3 horas por

¹HP2 Laboratory, Inserm, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France; ²Pôle Thorax et Vaisseaux, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

Correspondência para Dr Renaud Tamisier, Laboratoire EFRC, CHU de Grenoble, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 09, France; rtamisier@chu-grenoble.fr

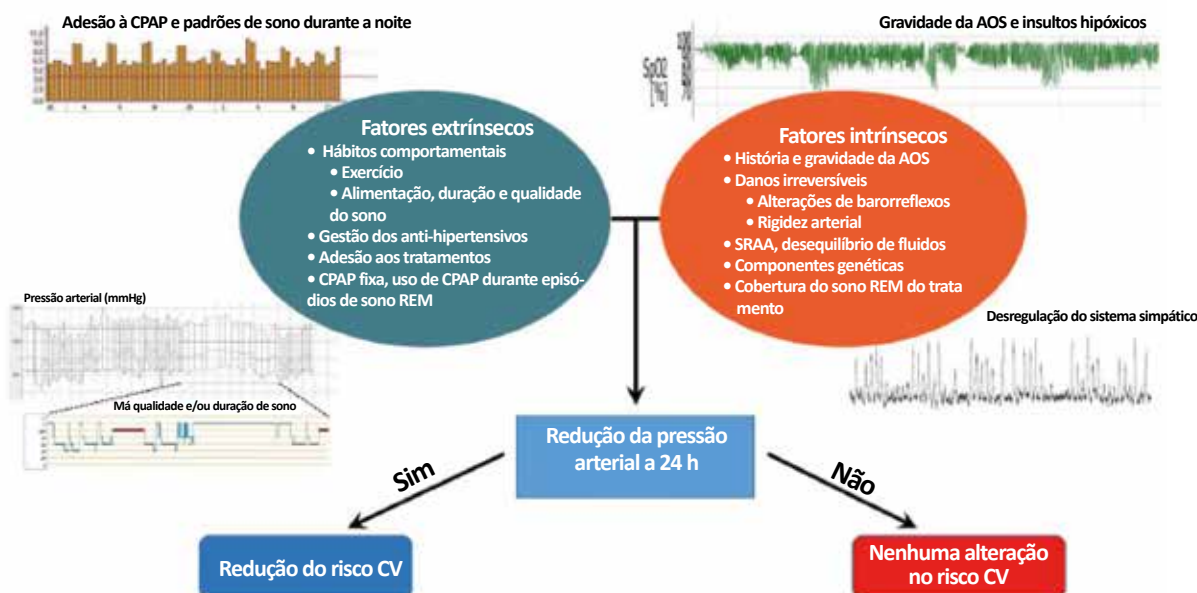


Figura 1 Fisiopatologia da hipertensão associada à OAS. Estes fatores intrínsecos e extrínsecos poderão influenciar a gestão da hipertensão em doentes com AOS. A gravidade e a duração da AOS antes do diagnóstico poderão ter induzido danos irreversíveis na regulação da pressão sanguínea e no sistema vascular. Nos doentes hipertensos com AOS, o SRAA e a regulação da pressão arterial pelo sistema simpático estão alterados. Estas vias poderão ser especificamente visadas com fármacos anti-hipertensivos, como se recomenda para os diabéticos e os doentes com insuficiência renal crónica. É preciso identificar melhor os *clusters* de fenótipos da pressão sanguínea para personalizar a terapêutica e, idealmente, prever a resposta a diferentes estratégias de tratamento.²³ CV, cardiovascular; AOS, apneia obstrutiva do sono; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; REM, *rapid eye movement*, movimento rápido dos olhos.

noite não deu origem a nenhuma melhoria na pressão arterial de bata branca.¹⁷ Conjuntamente, estes resultados destacam a necessidade de repensar as abordagens terapêuticas, a fim de reduzir eficazmente a pressão arterial em diferentes subpopulações de doentes com AOS. Urge considerar fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam a pressão arterial diurna e noturna, para se poderem conceber estratégias eficazes de redução da pressão arterial em doentes hipertensos com AOS (ver Figura 1). Relatámos recentemente que o nível de atividade física, medido em passos por dia, era um determinante significativo da pressão arterial diurna, ao passo que a gravidade da dessaturação de oxigénio durante o sono tinha uma correlação com a pressão arterial matinal.¹⁸ De igual modo, são necessários estudos de investigação clínica que combinem e comparem diversas abordagens, como CPAP, medicamentos e atividade física (ex. ensaio clínico RAP NCT02057783). Além disso, são essenciais intervenções que consigam melhorar efetivamente a adesão à CPAP. Um relato recente na *Thorax* mostrou que se poderia obter um melhor controlo da pressão arterial de 24 horas utilizando a CPAP de pressão fixa em vez da CPAP de regulação automática¹⁹, e que a utilização da CPAP durante a maior parte dos episódios de sono REM no final da noite desempenha um papel central no controlo da pressão arterial longo prazo.⁸ Melhorar a adesão à CPAP continua a ser um objetivo fundamental, conforme estudado num ensaio atualmente em curso com CPAP de regulação automática, com uma tecnologia

de decompressão durante os períodos de vigília noturna (NCT02721329).

Surpreendentemente, embora a AOS seja cada vez mais reconhecida como uma doença crónica de relevância,²⁰ com a hipertensão como comorbilidade em metade dos doentes com AOS, as *guidelines* internacionais para a hipertensão não disponibilizam recomendações específicas, com exceção da terapêutica com CPAP. Mesmo em populações bem definidas, como de hipertensão resistente e AOS, a resposta da pressão arterial ao tratamento com CPAP é extremamente variável e imprevisível. Deste modo, uma combinação de biomarcadores preditivos seria especialmente útil para orientar os profissionais de saúde na gestão de doentes assintomáticos ou minimamente sintomáticos com AOS que estejam relutantes em aceitar um tratamento prolongado com CPAP.^{21 22}

Agradecimentos Agradecemos a Alison Foote PhD (Grenoble Alps University Hospital), pela edição crítica do manuscrito

Financiamento Este trabalho é em parte financiado pela Agência Nacional de Investigação Francesa na estrutura do programa do "Investissements d'avenir" (ANR-15-IDEX-02) e pelo Fond de dotation Agir pour les maladies chroniques.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

Para citar Tamisier R, Lévy P, Pépin J-L. *Thorax* 2017;72:495–497.

Publicado primeiro online a 6 de março de 2017
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209504>
Thorax 2017;72:495–497.
[doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209772](http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209772)

REFERÊNCIAS

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23.
- Laves CM, Vander Hoon S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513–18.
- Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184–91.

- Tamisier R, Pepin JL, Remy J, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011;37:119–28.
- Grote L, Kraiczi H, Hedner J. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1480–7.
- Lacedonia D, Tamisier R, Roche F, et al. Respective effects of OSA treatment and angiotensin receptor blocker on aldosterone in hypertensive OSA patients: a randomized cross-over controlled trial. *Int J Cardiol* 2014;177:629–31.
- Bratton DJ, Stradling JR, Barbe F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014;69:1128–35.
- Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, et al. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax* 2015;70:1062–9.
- Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, et al. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;314:2280–93.
- Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954–60.
- Thunstrom E, Manhem K, Rosengren A, et al. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:310–20.
- Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, et al. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Thorax* Published Online First: 14 Dec 2016. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209504
- Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Role of time-of-day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk. *Chronobiol Int* 2013;30:328–39.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–6.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1165–73.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–29.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnoea. *N Engl J Med* 2016;375:919–31.
- Mendelson M, Tamisier R, Laplaud D, et al. Low physical activity is a determinant for elevated blood pressure in high cardiovascular risk obstructive sleep apnoea. *Respir Care* 2014;59:1218–27.
- Pépin JL, Tamisier R, Baguet JP, et al. Fixed-pressure CPAP versus auto-adjusting CPAP: comparison of efficacy on blood pressure in obstructive sleep apnoea, a randomised clinical trial. *Thorax* 2016;71:726–33.
- Levy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15015.
- Sanchez-de-la-Torre M, Khalifa A, Sanchez-de-la-Torre A, et al. Precision medicine in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnoea: blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1023–32.
- Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407–15.
- Bailly S, Destors M, Grillet Y, et al. Obstructive sleep apnoea: a cluster analysis at time of diagnosis. *PLoS ONE* 2016;11:e0157318.

«O Score é Importante»: amplas variações no desempenho de previsão de 18 sistemas «*track and trigger*» pediátricos

Susan M Chapman,^{1,2,3} Jo Wray,^{2,4} Kate Oulton,^{2,4} Christina Pagel,^{5,6} Samiran Ray,^{6,7} Mark J Peters^{6,7}

► Material adicional é publicado apenas *online*. Para visualizar visite o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311088>).

¹Great Ormond Street Hospital, London, UK

²UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

³Department of Children's Nursing, London South Bank University, London, UK

⁴Outcomes and Experience Research in Children's Health, Illness and Disability (ORCHID), Great Ormond Street Hospital, London, UK

⁵Clinical Operational Research Unit, University College London, London, UK

⁶Paediatric Intensive Care Unit, Great Ormond Street Hospital, London, UK

⁷Respiratory, Anaesthesia, and Critical Care Group, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

Correspondência para

Dr Susan M Chapman, Great Ormond Street Hospital, Great Ormond Street, London WC1N 3JH, UK; Sue.Chapman@gosh.nhs.uk

Recebido a 23 de abril de 2016
Revisto a 21 de dezembro de 2016

Aceite a 16 de janeiro de 2017
Publicado primeiro *online* a 10 de março de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-312136>

RESUMO

Objetivo Comparar o desempenho de previsão de 18 sistemas de alerta precoce pediátricos (PEWS) na previsão de deterioração crítica.

Desenho Estudo retrospectivo de caso-controlo. Os valores dos PEWS foram calculados a partir de dados clínicos existentes, tendo-se comparado a área sob a curva característica recetor-operador (CAUCRO).

Contexto Hospital pediátrico especializado terciário do Reino Unido.

Doentes Doentes sem ordem de «não tentar ressuscitação» internados entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2012. Todos os doentes em enfermarias pediátricas que sofreram um acontecimento de deterioração crítica foram designados por «casos» e emparelhados com um controlo com idade o mais próxima possível que estivesse presente na mesma enfermaria, ao mesmo tempo.

Principais medidas de resultados Paragem respiratória e/ou cardíaca, transferência imprevista para cuidados intensivos pediátricos e/ou morte inesperada.

Resultados 12 sistemas de tipo *score* e 6 sistemas de tipo *trigger* foram considerados adequados para análises comparativas. Estavam disponíveis para análise 297 acontecimentos de casos em 224 doentes. Foram identificados 244 doentes de controlo para os 311 acontecimentos. Três PEWS revelaram um desempenho de previsão globalmente melhor, com uma CAUCRO de 0,87 ou superior. A comparação de cada sistema com o PEWS com o melhor desempenho com correção de Bonferroni para múltiplas comparações deu origem a diferenças estatisticamente significativas para 13 sistemas. Os sistemas *trigger* tiveram um pior desempenho do que os sistemas *score*, ocupando os seis últimos lugares das classificações da CAUCRO.

Conclusões Observa-se uma variação considerável no desempenho dos PEWS publicados e, como tal, a escolha de PEWS tem potencial para ser clinicamente importante. Os sistemas baseados em *triggers* apresentaram globalmente um desempenho deficiente, mas permanece por esclarecer quais os fatores que determinam o melhor desempenho. Os sistemas mais complexos não demonstram necessariamente um melhor desempenho.

CONTEXTO

A deteção atempada da evolução de uma doença crítica facilita o tratamento. Os sistemas de alerta precoce pediátricos (PEWS, *paediatric early warning systems*) deverão alertar os profissionais de saúde para crianças que apresentem deterioração do estado de saúde e acelerar o acesso a uma intervenção adequada.¹ Apesar de as evidências disponíveis serem frágeis,²⁻³ estes sistemas são amplamente recomendados.⁴⁻⁸ Em 2013, 85% dos centros do Reino Unido que tratavam crianças estavam a usar PEWS.⁹

Os sistemas de alerta precoce baseiam-se em *scores* ou em *triggers*. Os sistemas baseados em *scores* atribuem valores a sinais vitais (ou outros parâmetros), descrevendo a sua variância relativamente

O que já se sabe sobre este tema?

- Os sistemas de alerta precoce pediátricos (PEWS) são amplamente utilizados para detetar deterioração em crianças hospitalizadas.
- Os parâmetros individuais, a estrutura de ponderação e os limiares de scores variam entre os diversos PEWS.
- Entre os inúmeros PEWS descritos na literatura e na prática clínica, apenas uma minoria foi anteriormente avaliada quanto ao seu desempenho de previsão.

O que este estudo vem acrescentar?

- Existe uma ampla variação no desempenho dos PEWS.
- Não existem características claramente definidoras que caracterizem os PEWS com o melhor desempenho.
- A escolha do PEWS poderá ser um fator importante na melhoria da evolução clínica de crianças hospitalizadas com deterioração do estado de saúde.

ao normal. Estes valores individuais são então combinados num *score* global. Um *score* mais elevado deverá apontar para uma reserva fisiológica reduzida e conduzir a uma série de ações em escalada, culminando na análise por um médico experiente ou por uma equipa de resposta rápida (ERR). Os sistemas baseados em *triggers*, mais simples, contêm limiares para parâmetros sem os combinar num *score* global. Uma vez mais, são muitas vezes recomendadas ações como a análise por uma ERR. Os sistemas de *score* proporcionam uma descrição mais contínua do grau de anomalia no estado fisiológico da criança, comparativamente com os sistemas de *triggers*, binários e do tipo «tudo ou nada».

A lógica de uma avaliação normalizada dos riscos é convincente, mas a maioria dos PEWS foi desenvolvida unicamente com base em pareceres de especialistas. Faltam dados comparativos sobre o desempenho relativo dos 31 diferentes PEWS publicados. Apenas uma minoria destes PEWS (14) foi submetida a qualquer avaliação da validade preditiva.¹⁰ Apenas um estudo comparou o desempenho de vários (3) *scores*.¹¹ As comparações entre estudos são confundidas por variância no contexto, nas metodologias e nas evoluções descritas.²

Alguns poderão argumentar que a falta de validação ou de dados de desempenho é uma questão secundária, já que a implementação de qualquer

Para citar: Chapman SM, Wray J, Oulton K, et al Arch Dis Child 2017;102:487-495.

sistema é a etapa mais importante. Um sistema proporciona uma estrutura de comunicação e promove a ponderação do risco de deterioração na prática diária. A perspectiva alternativa é que a validade e a calibração de qualquer *score* são essenciais para a utilidade. Um *score* que forneça consistentemente alertas falsos ao mesmo tempo que falha na detecção de deteriorações críticas noutras áreas é potencialmente nocivo, já que faz uma triagem incorreta dos recursos e aumenta os tempos de resposta por «fadiga de alarmes».¹² Os sistemas têm de equilibrar a especificidade e a sensibilidade, pelo que a precisão dos limiares incluídos pode ser crucial.

Realizámos um estudo que comparou o desempenho de 18 PEWS na previsão de deterioração crítica num hospital pediátrico especializado terciário do Reino Unido. A nossa hipótese nula era de que os *scores* mostrariam áreas equivalentes sob as curvas características recetor-operador.

MÉTODOS

Avaliação da validade preditiva

Realizámos um estudo retrospectivo de caso-controlo com doentes com menos de 19 anos de idade, sem ordem de «não tentar ressuscitação», que foram internados no nosso hospital pediátrico especializado terciário entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2012. Todos os doentes que tivessem sofrido uma paragem respiratória e/ou cardíaca, transferência imprevista para uma unidade de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) e/ou morte inesperada na enfermaria eram designados por «casos». Foram identificados com base nos dados locais reunidos para a base de dados *Paediatric Intensive Care Audit Network* (PICANet),¹³ a base de dados de ressuscitação do hospital, e comparámos com os processos de internamento nos cuidados intensivos. Foram excluídos os doentes caso que estivessem presentes na enfermaria <2 horas antes do acontecimento, dado este ser considerado o período mínimo de avaliação da criança, de registo dos sinais clínicos e de tomada de medidas.

Os doentes caso foram emparelhados com um só controlo, presente na mesma enfermaria ao mesmo tempo. As enfermarias foram consideradas substitutos equivalentes à especialidade de diagnóstico. Era identificada a criança com idade mais próxima do doente caso. Para garantir que seria possível extrair pelo menos um conjunto de observações, eram excluídos os doentes controlo presentes na enfermaria há <24 horas, com exceção das enfermarias classificadas como proporcionando cuidados de estadia curta/casos de dia, em que o limiar era de 4 horas. Os doentes inscritos anteriormente no estudo podiam funcionar como controlos, desde que não sofressem um acontecimento de deterioração crítica nas 48 horas seguintes. Caso não estivessem disponíveis processos clínicos com os cuidados recebidos ou se não existisse um registo dos sinais vitais, o doente era excluído e procurava-se um novo controlo usando o mesmo procedimento.

Extração de dados

Os dados clínicos foram extraídos do processo clínico dos doentes caso, para um período de 48 horas antes do acontecimento de deterioração crítica. A última hora de dados antes do acontecimento de deterioração no doente caso era excluída para determinar se o PEWS conseguia identificar a deterioração com a antecedência de pelo menos 1 hora. Foram extraídos dados dos controlos para o mesmo período de 47 horas. Os dados foram extraídos por um só investigador (SC), utilizando um *pro forma* normalizado. Os sinais vitais foram extraídos como variáveis contínuas. O esforço respiratório foi avaliado retrospectivamente como ligeiro, moderado ou grave, recorrendo a critérios normalizados.¹⁴ Foram avaliadas variáveis dicotómicas utilizando os critérios do quadro suplementar *online* S1.

Aquando do estudo, estavam implementados protocolos normalizados para registo e documentação dos sinais vitais, sobre os quais os enfermeiros foram informados, na indução e

nos intervalos anuais subsequentes. O protocolo determinava o registo de um conjunto completo de sinais vitais no período de 2 horas após o início do turno de 12 horas. *Scores* elevados nos PEWS exigiam a repetição do registo dos sinais vitais após 30 minutos. O registo contínuo da frequência ficava ao critério do enfermeiro que acompanhava o doente.

Identificação de PEWS

Os PEWS foram identificados através da revisão sistemática que realizámos recentemente.² Excluímos *a priori* os PEWS em que os sinais vitais eram avaliados subjetivamente ou por referência a valores do doente individual no início do estudo. Os componentes dos restantes sistemas foram revistos para confirmar que podiam ser extraídos com base nos processos clínicos. Foram desenvolvidos critérios de extração dos dados para os parâmetros incluídos (ver quadro suplementar *online* S1), juntamente com a estrutura de ponderação para os sistemas de *score*. Pequenas inconsistências, como a sobreposição de faixas etárias, foram modificadas de forma consistente para facilitar o cálculo do *score* (ver quadro suplementar *online* S2). Foram também incluídos os PEWS locais não publicados do nosso hospital (*Children's Early Warning Score* [CPEWS]) (ver quadro suplementar *online* S3).

Cálculo do score do PEWS

Os dados foram verificados eletronicamente quanto à consistência interna e manualmente quanto à precisão. As inconsistências foram resolvidas analisando o *pro forma* de extração dos dados e os processos clínicos.

O registo de um ou mais sinais vitais era considerado um conjunto de dados de observação. Foi calculado o valor PEWS de cada sistema para cada conjunto de dados de observação. Presumiu-se que as observações em falta eram normais (*score* 0), o que era consistente com a prática clínica e com a metodologia de estudos anteriores.^{11 15 16}

Análise dos dados

A análise foi efetuada com SPSS e R (<http://www.cran.r-project.org>). Foi utilizado na comparação o valor máximo observado para cada PEWS de cada doente nas 17 horas antes do acontecimento. As características dos casos e dos controlos foram comparadas usando o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e o teste χ^2 para variáveis categóricas. Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), o valor preditivo negativo (VPN), o teste positivo de razão de verosimilhança e o teste negativo de razão de verosimilhança. A área sob as curvas características recetor-operador (CAUCRO) foi calculada para cada PEWS e comparada com o sistema com o melhor desempenho, usando o teste de Delong para curvas correlacionadas.¹⁷ Os testes de significância foram ajustados para as múltiplas comparações de CAUCRO com correção de Bonferroni, o que significa que valores de $p < 0,0025$ eram considerados significativos.

O *score* que tivesse maximizado a sensibilidade e a especificidade para cada sistema de *score* foi identificado como sendo o *score* ótimo.¹⁸ Calculou-se o número de doentes caso e controlo que seriam identificados correta e incorretamente neste limiar.

MÉTODOS

Características dos PEWS identificados

A revisão sistemática identificou 31 PEWS.² Sete continham parâmetros que exigiam uma avaliação subjetiva, seis exigiam o conhecimento dos sinais vitais no início do estudo e um descrevia inadequadamente os parâmetros dos componentes: estes foram excluídos. Os restantes sistemas, mais o nosso CPEWS local, resultaram em 18 PEWS. Os sistemas com a mesma designação foram numerados por ordem de publicação, para fins de distinção (Quadro 1).

Quadro 1 Características e parâmetros chave

Parâmetros (classificados com a estrutura de ponderação)															
Nome do sistema, primeira citação	Score ou trigger	Score máximo	Faixas etárias	Parâmetros (n)	Sinais vitais			Outros parâmetros							
					Frequência cardíaca	Frequência respiratória	Saturação de oxigênio	PA sistólica	Tempo de preenchimento capilar	Temperatura	Aprensão				
											Aprensão dos profissionais de saúde	Aprensão dos pais	Respiratórios	Comportamentais	Cardiovasculares
Fatores de risco adicionais Score 1 para cada, a menos que indicado em contrário	Estrutura de ponderação														
Bedside PEWS ¹⁹	S	26	5	7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	T	13	1	14	✓	✓	✚	✓	✓	✓	✚	✚			
												0,1,2,4 Trigger			
Cardiff and Vale PEWS ¹⁸	S	8	5	8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	S	21	4	6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0,1 0,1,2,3,4			
												0,1,2			
Children's Early Warning score†	S	24	4	9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
												Trigger			
												Trigger			
MET activation criteria I ²³	S	8	5	4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
	T	9	5	9	✓	✓	✓	✓	✓	✚	✚	✓			
												Trigger			
MET activation criteria II ²⁴	T	9	5	9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
												Trigger			
												Trigger			
Modified Bristol PEWS ²⁵	T	15	5	16	✓	✓	✚	✓	✓	✓	✓	✓			
												Trigger			
												Trigger			
Modified PEWS ¹²⁶	S	9	1	3	✓	✓	✚	✓	✓	✓	✓	0,1,2,3			
	S	26	5	18	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	0,1,2			
												Ventilação anômala das vias aéreas ou por pressão positiva; doença cardíaca ativa adquirida/congênita ou antecedentes de cirurgia cardíaca; oxigênio em casa; antes/após qualquer transplante; tubo de gastrostomia ou jejunostomia; internamento anterior na UCI; doença grave de desenvolvimento, neurológica ou neuromuscular.			

Continua

Continua

Quadro 2 Características dos doentes (cada episódio de doente)

	Casos (n=297) n (%)	Controlos (n=311) n (%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	130 (43,8%)	167 (53,7)	0,018*
Feminino	167 (56,3)	144 (46,3)	
Idade			
0 a <6 meses	70 (23,6)	66 (21,2)	0,910†
6 meses a <1 ano	41 (13,8)	47 (15,1)	
1 ano a <4 anos	87 (29,3)	94 (30,2)	
4 anos a <10 anos	49 (16,5)	55 (17,7)	
10 anos a <19 anos	50 (16,8)	49 (15,8)	
Gestação inferior a 37 semanas	60 (20,1)	48 (15,4)	0,152*
Peso, mediano (IQR)	10,4 kg (1,71-87,00)	11,1 kg (2,10-94,20)	0,668†
Internamento hospitalar idêntico anterior			
0	150 (50,5)	145 (46,6)	0,946†
1-5	66 (22,2)	92 (29,6)	
6-10	29 (9,8)	27 (8,7)	
11-20	20 (6,7)	26 (8,4)	
21-50	25 (8,4)	16 (5,2)	
>50	7 (2,4)	5 (1,6)	
Internamento anterior na UCIP (antes deste internamento)			
0	247 (83,1)	276 (88,7)	0,061†
1	32 (10,8)	20 (6,4)	
2	15 (5,1)	4 (1,3)	
3-5	1 (0,3)	5 (1,6)	
>5	2 (0,7)	6 (1,9)	
Internamento anterior na UCIP (este episódio)			
0	185 (62,3)	238 (65,9)	0,01†
1	75 (25,2)	55 (17,7)	
2	17 (5,7)	14 (4,5)	
3-5	14 (4,7)	4 (1,3)	
>5	6 (2,0)	0 (0,0)	
Especialidade que fez o internamento			
Médica	186 (62,6)	205 (65,9)	0,19*
Cirúrgica	57 (19,2)	66 (21,2)	
Cuidados intensivos	54 (18,2)	40 (12,9)	
Tipo de internamento			
Eletivo	105 (35,4)	189 (60,8)	<0,001*
Urgência	192 (64,6)	122 (39,2)	
Especialidade no acontecimento			
Médica	228 (76,8)	237 (76,2)	1,0*
Cirúrgica	69 (23,2)	74 (23,8)	
Acontecimento de deterioração crítica			
Transferência para UCIP	186 (62,6)	0	ND
Paragem respiratória	84 (28,3)	0	
Paragens cardíacas	27 (9,1)	0	
Morte na enfermaria	0 (0)	0	
Motivo para o acontecimento			
Respiratório	176 (59,3)	0	ND
Cardiovascular	67 (22,6)	0	
Neurológico	38 (12,8)	0	
Outro	16 (5,4)	0	
Duração do internamento em dias, mediana (IQR)	57,1 (21,0-122,0)	35,9 (12,8-89,4)	0,001†
Duração do internamento hospitalar			
<1 dia	2 (0,7)	6 (1,9)	0,021*
<7 dias	22 (7,4)	39 (12,5)	
<30 dias	74 (24,9)	91 (29,3)	
≥30 dias	199 (67,0)	175 (56,3)	
Evolução clínica			
Vivo após 24 horas	279 (93,9)	311 (100%)	<0,001*
Vivo após 30 dias	246 (82,8)	308 (99,0)	<0,001*
Vivo aquando da alta	220 (74,1)	301 (96,8)	<0,001*

* χ^2 .

†Teste U de Mann-Whitney.

UCIP, unidade de cuidados intensivos pediátricos.

Doze PEWS eram sistemas de *score* e seis eram sistemas de *trigger*. O número de parâmetros individuais variava de 3 a 19. Alguns sistemas combinavam duas ou mais variáveis num só parâmetro, por exemplo, oxigenoterapia e valores de saturação. Foram identificadas quarenta variáveis, isoladas ou combinadas.

Os sinais vitais eram proeminentes. Todos os 18 PEWS incluíam a frequência cardíaca e a frequência respiratória, 13 incluíam a saturação de oxigénio (72%) e 11 a pressão arterial (61%). A temperatura fazia parte de apenas sete sistemas (39%). Foram identificadas cinco estruturas de ponderação nos 12 sistemas de *score*, sendo que 3 PEWS incorporavam pontos adicionais para fatores de risco. As diferenças entre sistemas eram muitas vezes menores. Os *scores* máximos variavam entre 7 e 32 (Quadro 1).

Características dos doentes

Identificámos 319 acontecimentos de deterioração crítica. Em oito episódios, o doente estava presente na enfermaria há >2 horas, restando 311 acontecimentos de deterioração crítica elegíveis em 237 doentes. Estava em falta um total de 14 processos de doentes caso, restando uma amostra de casos de 297 acontecimentos em 224 doentes. Foi identificado um total de 244 doentes controlo para os 311 acontecimentos.

No total, foram realizados 13 551 conjuntos de observações, 8360 em casos e 5191 em controlos. O número mediano de conjuntos de observação por doente, por dia, foi de 13 para os casos e 6 para os controlos. Apenas 36,4% dos conjuntos de observação incluíam os cinco parâmetros de sinais vitais e a avaliação da consciência necessários para se ter um registo completo do PEWS local.

Havia uma maior probabilidade de os doentes caso serem do sexo feminino (56,3% vs. 46,3%, $p=0,009$), de terem sido internados de urgência (64,6% vs. 39,2%, $p\leq 0,01$) e de terem um internamento mais prolongado (mediana 57,1 vs. 35,9 dias, $p\leq 0,01$). A mortalidade foi também mais elevada nos doentes caso após 24 horas, após 30 dias e aquando da alta hospitalar ($p\leq 0,001$). O Quadro 2 apresenta um resumo das características dos doentes.

Foi categorizado um total de 186 (62,6%) acontecimentos de deterioração crítica como transferências não previstas para a UCIP, 84 (28,3%) paragens respiratórias e 27 (9,1%) paragens cardíacas. Trinta e um doentes permaneceram na enfermaria após paragem cardíaca ou respiratória. Seis doentes morreram antes de serem transferidos para os cuidados intensivos.

Desempenho de previsão

Três PEWS demonstraram um melhor desempenho global (Quadro 3). A comparação de cada sistema com o PEWS com o melhor desempenho deu origem a diferenças estatisticamente significativas para 13 sistemas. Globalmente, os sistemas de *trigger* tiveram um pior desempenho do que os sistemas de *score*, ocupando os sete últimos lugares das classificações da CAUCRO. O Quadro 4 apresenta a sensibilidade, a especificidade, o VPP, o VPN e as razões de verosimilhança positiva e negativa para o *score* ótimo. Os valores dos sistemas de *trigger* representam a violação de um ou mais limiares de *trigger*.

Os sistemas *trigger* demonstraram uma melhor sensibilidade (intervalo 0,90-0,96) comparativamente com os sistemas *score* (intervalo 0,46-0,83), mas uma pior especificidade (intervalo 0,28-0,56 vs. 0,65-0,91, respetivamente).

Os nossos PEWS apresentaram um desempenho modesto, ficando em 10.º lugar na classificação geral. A comparação com os PEWS com o melhor desempenho demonstra a capacidade de previsão significativamente pior (Figura 1). Com o *score* ótimo, o *Cardiff and Vale PEWS* identificaria corretamente mais 59 doentes com deterioração do que o nosso PEWS local, com apenas 4 alertas falsos a mais.

Os PEWS demonstraram a capacidade de detetar crianças em risco de deterioração crítica com uma antecedência signifi-

Quadro 3 Comparação do desempenho

	CAUCRO (IC 95%)	Score z	Valor de p
Sistemas score			
<i>Cardiff and Vale PEWS</i>	0,89 (0,86 a 0,91)	ND	ND
<i>Bedside PEWS</i>	0,88 (0,85 a 0,91)	0,72	0,47
<i>Modified PEWS III</i>	0,87 (0,85 a 0,90)	1,58	0,11
<i>Children's Early Warning Tool</i>	0,85 (0,82 a 0,88)	3,21	0,001
<i>Modified PEWS II</i>	0,85 (0,82 a 0,88)	2,87	0,004
<i>PEWS I</i>	0,83 (0,80 a 0,86)	4,06	<0,001
<i>NHSI PEWS</i>	0,82 (0,79 a 0,86)	4,52	<0,001
<i>PEWS system score</i>	0,82 (0,78 a 0,85)	4,42	<0,001
<i>PEWS II</i>	0,79 (0,75 a 0,82)	6,00	<0,001
<i>CPEWS</i>	0,79 (0,75 a 0,82)	7,12	<0,001
<i>ITAT score</i>	0,77 (0,74 a 0,81)	7,12	<0,001
<i>Modified PEWS I</i>	0,74 (0,70 a 0,78)	8,06	<0,001
Sistemas trigger			
<i>THSC MET calling criteria</i>	0,73 (0,69 a 0,77)	9,31	<0,001
<i>MET activation criteria I</i>	0,71 (0,70 a 0,75)	10,70	<0,001
<i>MET activation criteria II</i>	0,71 (0,70 a 0,75)	10,70	<0,001
<i>PMET triggers I</i>	0,71 (0,67-0,75)	10,82	<0,001
<i>Modified Bristol PEWS</i>	0,62 (0,58 a 0,67)	16,01	<0,001
<i>Bristol PEWS</i>	0,62 (0,58 a 0,67)	16,01	<0,001

O desempenho foi avaliado mediante o cálculo da CAUCRO. Os sistemas foram então classificados e o desempenho foi comparado com o PEWS mais bem classificado (*Cardiff and Vale PEWS*), utilizando o teste de DeLong para as curvas correlatas. Os scores z representam uma comparação entre valores médios. Os testes de significância foram ajustados para as múltiplas comparações de CAUCRO com correção de Bonferroni, o que significa que valores de $p < 0,0025$ eram considerados significativos. CAUCRO, área sob a curva característica recetor-operador; CPEWS, *Children's Early Warning Score*; ITAT, score de triagem, avaliação e tratamento de doentes internados; MET, equipa de emergência médica; NHSI, *NHS Institute*; PEWS, sistema de alerta precoce pediátrico; PMET, equipa de emergência médica pediátrica; THSC, *Toronto Hospital for Sick Children*.

ficativa face ao acontecimento. O tempo mediano entre o score ótimo¹⁸ e o acontecimento variou de 17 horas (IQR 6,8-35,7) a 39,5 horas (IQR 17,4-46,6) para os doentes identificados corretamente pelos sistemas score. Os sistemas trigger revelaram períodos mais longos: 27,9 (IQR 13,7-42,4) a 39,8 horas (IQR 23,8-46,2), o que reflete a maior sensibilidade (Quadro 4).

DISCUSSÃO

A escolha do PEWS é potencialmente importante. Uma identificação eficaz de crianças «em risco» é crucial, mas um sistema mal validado pode também desgastar a confiança dos profissionais de saúde, desperdiçar recursos preciosos e sobrecarregar o pessoal com alertas falsos. Este estudo determinou que o desempenho era muito variável. Oito PEWS eram boas ferramentas de previsão, nove eram úteis e dois eram deficientes.³³ Os sistemas baseados em scores apresentaram consistentemente um melhor desempenho do que os sistemas trigger. Um maior número de parâmetros não pareceu melhorar o desempenho, por exemplo, os dois sistemas mais mal classificados tinham 16 e 14 parâmetros, respetivamente, comparativamente com 8 parâmetros no sistema mais bem classificado.

O *Cardiff and Vale PEWS*, o *Bedside PEWS* e o *Modified PEWS III* apresentaram um melhor desempenho do que a maioria dos scores, mas sem diferenças significativas entre si. Não se observaram motivos evidentes para estes sistemas terem apresentado um melhor desempenho do que os outros. Todos os três sistemas incluíam a frequência cardíaca e a frequência respiratória, a saturação de oxigénio e a pressão arterial.

Com o score ótimo, os sistemas score demonstraram uma menor sensibilidade, mas uma especificidade superior à dos sistemas trigger, o que poderá reduzir os alertas falsos e gerar confiança nos médicos. A redução dos limiares de score melhora a sensibilidade, criando oportunidades adicionais de intervir e potencialmente melhorar a evolução clínica.³⁴ A capacidade de selecionar o limiar que equilibra a sensibilidade e a especifici-

cidade mais adequadas ao ambiente local confere aos sistemas score algumas vantagens. A sua utilização é no entanto mais complexa, com o risco de cálculos imprecisos^{35 36} e de uma resposta inadequada.^{37 38}

O PEWS local atual teve um desempenho apenas modesto, apesar de ser desenvolvido por médicos locais, utilizando dados e conhecimentos locais. O seu desempenho foi consideravelmente superado por sistemas validados externamente em populações similares e diferentes. Não temos motivo para crer que a nossa situação seja a única. É provável que muitos outros PEWS não validados e desenvolvidos localmente demonstrem um desempenho similar se forem avaliados com rigor. Estamos a ponderar transitar para o *Bedside PEWS*, dado que foi agora avaliado em populações similares, foi submetido a um ensaio multicêntrico internacional¹⁰ e demonstrou um desempenho equivalente ao dos PEWS mais bem classificados. Isto poderá facilitar novas investigações colaborativas no futuro.

Todos os PEWS demonstraram a capacidade de identificar crianças com deterioração uma série de horas antes do acontecimento. A mediana de horas desde o score ótimo até ao acontecimento de deterioração crítica variou de 17,0 a 39,5 horas para os sistemas score e entre 27,9 e 39,8 horas para os sistemas trigger. É um período superior ao de achados de estudos anteriores para limiares equiparáveis.¹⁶ Tanto o sistema score como trigger podem funcionar como uma ferramenta importante de «alerta precoce» para os profissionais de primeira linha que acompanhem crianças internadas em risco de deterioração clínica, mas requerem um escalamento e uma intervenção adequados por profissionais de saúde. Estudos identificaram que tal nem sempre poderá ser alcançado na prática.^{6 39 40}

Limitações

Os valores dos PEWS foram calculados retrospectivamente a partir de dados extraídos por um só investigador a quem não tinha sido ocultada a evolução clínica do doente. Apesar de terem sido aplicados critérios normalizados, não se efetuou qualquer outra verificação de dados, não tendo sido possível testar a precisão dos valores de sinais vitais documentados e outras observações. Não foi possível extrair dados sobre a administração de um bólus de líquido, o que afetou três dos PEWS.^{15 20 27}

Frequentemente, os conjuntos de dados estavam incompletos. Pressupôs-se que os valores em falta eram «normais» (score 0), mas um estudo recente identificou que uma maior proporção de conjuntos de dados incompletos estavam associados a um score «crítico» (elevado) comparativamente com os conjuntos de dados completos.³⁶ O registo incompleto dos sinais vitais continua a ser um problema na prática clínica^{21 41} e poderá levar a uma subestimativa do desempenho do PEWS.

O estudo foi realizado num hospital pediátrico especializado terciário sem serviço de urgência. Poderá não ser possível generalizar os resultados para crianças de outros contextos. Podem também observar-se resultados diferentes para diferentes evoluções clínicas e combinações de evoluções clínicas. Uma maior normalização dos relatos e um maior consenso relativamente a medidas pragmáticas para avaliar os PEWS e outras intervenções similares facilitariam uma comparação relevante e a investigação colaborativa.⁴²

CONCLUSÃO

A escolha do PEWS poderá ser importante. Os sistemas baseados em triggers apresentaram globalmente um desempenho deficiente, mas permanece por esclarecer quais os fatores que determinam o melhor desempenho. Os sistemas mais complexos não demonstram necessariamente um melhor desempenho. A variação de desempenho tem implicações importantes na identificação eficaz de crianças «em risco», na confiança dos profissionais de saúde no sistema e na utilização eficaz dos recursos.

Quadro 4 Desempenho com o score ótimo

PEWS (classificação CAUCRO)	Doentes caso (n=297)		Doentes controlo (n=311)		Sensibilidade (IC 95%)	Especificidade (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RV+ (IC 95%)	RV- (IC 95%)	Mediana de horas até ao acontecimento (intervalo interquartis)	
	Score ótimo/ score máximo	Score igual ou superior ao limiar (TP)	Score inferior ao limiar (FN)	Score igual ou superior ao limiar (FP)								Score inferior ao limiar (TN)
Sistemas score												
Cardiff and Vale PEWS (1)	3/8	238	59	44	267	0,80 (0,75 a 0,84)	0,86 (0,81 a 0,89)	0,84 (0,80 a 0,88)	0,82 (0,77 a 0,86)	5,66 (4,28 a 7,49)	0,23 (0,18 a 0,29)	26,60 (11,57 a 42,19)
Bedside PEWS (2)	6/26	215	82	35	276	0,72 (0,67 a 0,77)	0,89 (0,85 a 0,92)	0,860 (0,81 a 0,90)	0,77 (0,72 a 0,81)	6,43 (4,67 a 8,86)	0,311 (0,26 a 0,37)	26,25 (13,94 a 43,29)
Modified PEWS III (3)	7/28	204	93	28	283	0,69 (0,63 a 0,74)	0,91 (0,87 a 0,94)	0,879 (0,83 a 0,92)	0,75 (0,71 a 0,80)	7,63 (5,31 a 10,95)	0,34 (0,29 a 0,41)	21,61 (12,42 a 40,10)
Modified PEWS II (4)	6/26	228	69	63	248	0,83 (0,78 a 0,87)	0,71 (0,68 a 0,78)	0,731 (0,68 a 0,78)	0,81 (0,76 a 0,85)	2,85 (2,38 a 3,42)	0,25 (0,19 a 0,32)	36,57 (16,57 a 46,00)
Children's Early Warning Tool (4)	4/24	245	52	90	221	0,77 (0,72 a 0,81)	0,80 (0,66 a 0,76)	0,784 (0,73 a 0,83)	0,78 (0,73 a 0,83)	3,79 (3,01 a 4,77)	0,29 (0,24 a 0,36)	37,66 (22,39 a 44,74)
PEWS I (6)	3/10	247	50	99	212	0,83 (0,78 a 0,87)	0,68 (0,63 a 0,73)	0,714 (0,73 a 0,83)	0,81 (0,76 a 0,85)	2,61 (2,20 a 3,10)	0,25 (0,19 a 0,32)	24,00 (11,23-44,13)
NHS PEWS (7)	2/7	247	50	108	203	0,83 (0,78 a 0,87)	0,65 (0,60 a 0,71)	0,696 (0,65 a 0,74)	0,80 (0,75 a 0,85)	2,40 (2,04 a 2,81)	0,26 (0,20 a 0,33)	29,90 (14,57 a 43,63)
PEWS system score (7)	9/32	207	90	78	233	0,70 (0,64 a 0,75)	0,75 (0,70 a 0,80)	0,726 (0,67 a 0,78)	0,72 (0,70 a 0,77)	2,78 (2,26 a 3,42)	0,40 (0,34 a 0,48)	39,50 (17,43 a 46,57)
PEWS II (9)	4/13	181	116	50	261	0,61 (0,55 a 0,67)	0,84 (0,79 a 0,88)	0,784 (0,72 a 0,83)	0,69 (0,64 a 0,74)	3,79 (2,89 a 4,96)	0,47 (0,40 a 0,54)	26,00 (11,75 a 41,58)
CPEWS (9)	4/21	179	118	48	263	0,60 (0,54 a 0,66)	0,85 (0,80 a 0,88)	0,789 (0,73 a 0,84)	0,69 (0,64 a 0,74)	3,91 (2,96 a 5,15)	0,47 (0,41 a 0,54)	21,05 (10,38 a 40,12)
ITAT score (11)	3/8	202	95	82	229	0,68 (0,62 a 0,73)	0,74 (0,68 a 0,78)	0,711 (0,65 a 0,76)	0,71 (0,65 a 0,76)	2,58 (2,11 a 3,16)	0,43 (0,37 a 0,51)	28,95 (14,70 a 43,96)
Modified PEWS I (12)	4/9	135	162	31	280	0,46 (0,40 a 0,51)	0,90 (0,86 a 0,93)	0,813 (0,74 a 0,87)	0,63 (0,59 a 0,68)	4,56 (3,19 a 6,51)	0,61 (0,55 a 0,67)	17,00 (6,75 a 35,68)
Sistemas trigger												
THSC MET calling criteria (13)	1 ou mais triggers	267	30	138	173	0,90 (0,86 a 0,93)	0,56 (0,50 a 0,61)	0,66 (0,61 a 0,71)	0,85 (0,79 a 0,90)	2,03 (1,78 a 2,31)	0,18 (0,13 a 0,26)	27,90 (13,74 a 42,37)
MET activation criteria I (14)	1 ou mais triggers	276	21	158	153	0,93 (0,89 a 0,96)	0,49 (0,44 a 0,55)	0,64 (0,59 a 0,68)	0,88 (0,82 a 0,92)	1,83 (1,63 a 2,05)	0,14 (0,10 a 0,22)	33,87 (18,76 a 45,52)
MET activation criteria II (14)	1 ou mais triggers	276	21	158	153	0,923 (0,89 a 0,96)	0,49 (0,44 a 0,55)	0,64 (0,59 a 0,68)	0,88 (0,82 a 0,92)	1,83 (1,63 a 2,05)	0,14 (0,10 a 0,22)	33,92 (18,76 a 45,52)
PMET triggers I (14)	1 ou mais triggers	273	24	157	154	0,92 (0,88 a 0,95)	0,50 (0,44 a 0,55)	0,64 (0,59 a 0,68)	0,87 (0,80 a 0,68)	1,82 (1,62 a 2,04)	0,14 (0,10 a 0,22)	33,25 (16,90 a 45,42)
Modified Bristol PEWS (17)	1 ou mais triggers	286	11	223	88	0,96 (0,93 a 0,98)	0,28 (0,23 a 0,34)	0,56 (0,52 a 0,61)	0,90 (0,81 a 0,94)	1,34 (1,25 a 1,45)	0,16 (0,07 a 0,24)	39,83 (23,82 a 46,25)
Bristol PEWS (17)	1 ou mais triggers	285	12	223	88	0,96 (0,93 a 0,98)	0,28 (0,23 a 0,34)	0,56 (0,52 a 0,61)	0,88 (0,80 a 0,93)	1,34 (1,24 a 1,44)	0,14 (0,08 a 0,25)	39,73 (23,45 a 46,25)

O score ótimo para sistemas *trigger* foi determinado como sendo 1. O score ótimo para os sistemas *score* foi determinado como o ponto de corte que demonstrava o valor máximo para a soma da sensibilidade e da especificidade, conforme descrito por Edwards *et al.*¹⁸ Deste modo, este score diferia entre sistemas *score*. As horas até ao acontecimento foram calculadas como o número de horas entre a primeira vez que o doente caso alcançava o *score* ótimo/*trigger* e a ocorrência do acontecimento de deterioração crítica.

CAUCRO, área sob a curva característica receptor-operador; CPEWS, *Children's Early Warning Score*; FN, falso negativo; FP, falso positivo; ITAT, *score* de triagem, avaliação e tratamento de doentes internados; RV+, razão de verossimilhança positiva; RV-, razão de verossimilhança negativa; MET, equipa de emergência médica; NHSI, *NHS Institute*; VPN, valor preditivo negativo; PEWS, sistema de alerta precoce pediátrico; PMET I, equipa de emergência médica pediátrica; VPP, valor preditivo positivo; THSC, *Toronto Hospital for Sick Children*; VN, verdadeiro negativo; VP, verdadeiro positivo.

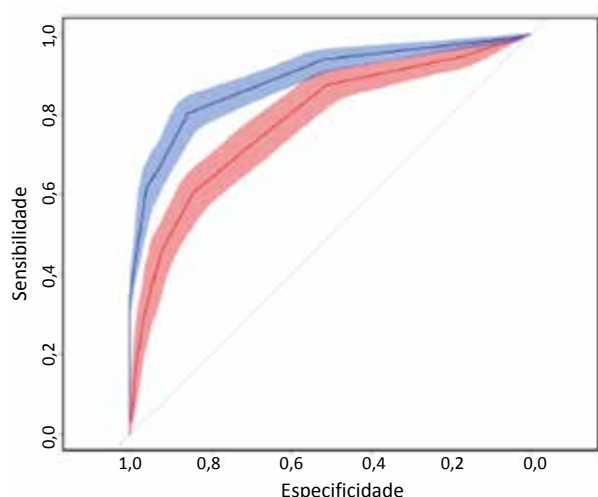


Figura 1 Comparação da CAUCRO entre o PEWS com o melhor desempenho e o PEWS local. A curva característica recetor-operador do sistema local (CPEWS, CAUCRO 0,79) é apresentada a cor rosa. O sistema com o melhor desempenho (*Cardiff and Vale* PEWS, CAUCRO 0,89) é apresentado a cor azul. As zonas sombreadas representam os IC de 95% de cada sistema. CAUCRO, área sob a curva característica recetor-operador; CPEWS, *Children's Early Warning Score*; PEWS, sistema de alerta precoce pediátrico.

É provável que muitos outros hospitais tenham desenvolvido os seus próprios sistemas sem uma avaliação rigorosa da sua validade.⁴³ O número elevado, e crescente, de PEWS publicados e não publicados é motivo de apreensão no sentido de a pediatria estar a seguir um caminho similar ao dos sistemas «*track and trigger*» para adultos, com diversos sistemas mal validados, desconhecendo-se a sua capacidade de previsão. Isso poderá explicar por que motivo os estudos sobre PEWS e os sistemas de resposta rápida não conseguiram até ao momento proporcionar os benefícios esperados.

Twitter Seguir Samiran Ray @DrSamRay

Contribuições SMC e MJP conceberam a ideia para o estudo. SMC, JW, KO e MJP contribuíram para o desenho do estudo. A SMC realizou a recolha de dados. SMC, SR e MJP realizaram a análise de dados. SMC escreveu o rascunho inicial do manuscrito. Todos os autores reviram o manuscrito e aprovaram o rascunho final.

Financiamento Este estudo não recebeu financiamento direto, mas foi apoiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, Centro de Pesquisa Biomédica da Great Ormond Street Hospital para Crianças, NHS Foundation Trust e University College London.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

REFERÊNCIAS

- Chapman SM, Grocott MPW, Franck LS. Systematic review of paediatric alert criteria for identifying hospitalised children at risk of critical deterioration. *Intensive Care Med* 2010;36:600–11.
- Chapman SM, Wray J, Oulton K, et al. Systematic review of paediatric track and trigger systems for hospitalised children. *Resuscitation* 2016;109:87–109.
- Maconochie IK, de Caen AR, Aickin R, et al. Part 6: pediatric basic life support and pediatric advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2015;95:e147–68.
- National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Are we there yet? A review of organisational and clinical aspects of children's surgery. 2011. <http://www.ncepod.org.uk/reportdownloads/SICfullreport.pdf>

- Royal College of Paediatrics and Child Health, NHS Improvement. A safe system for recognising and responding to children at risk of deterioration. 2016. <http://www.rcpch.ac.uk/safer-system-children-risk-deterioration> (accessed 19 Jun 2016).
- Pearson GA. Why children die: a pilot study. London: CEMACH, 2008.
- Wolfe I, Macfarlane A, Donkin A, et al. Why young children die: death in infants, children and young people in the UK Part A. Royal College of Paediatrics and Child Health, 2016.
- Royal College of Nursing. Standards for assessing, measuring and monitoring vital signs in infants, children and young people. 2nd edn. Royal College of Nursing, 2011.
- Duncan HP. Survey of early identification systems to identify inpatient children at risk of physiological deterioration. *Arch Dis Child* 2007;92:828.
- Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, et al. Evaluating processes of care and outcomes of children in hospital (EPOCH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:245.
- Robson M-AJ, Cooper CL, Medicus LA, et al. Comparison of three acute care pediatric early warning scoring tools. *J Pediatr Nurs* 2013;28:e33–41.
- Bonafide CP, Lin R, Zander M, et al. Association between exposure to nonactionable physiologic monitor alarms and response time in a children's hospital. *J Hosp Med* 2015;10:345–51.
- Paediatric Intensive Care Audit Network National Report 2009–2011 (published September 2012): Universities of Leeds and Leicester.
- Lakhanpaul M, MacPaul R, Werneke U, et al. An evidence-based guideline for children presenting with acute breathing difficulty. *Emerg Med J* 2009;26:850–3.
- Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The Pediatric Early Warning System score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care* 2006;21:271–8.
- Akre M, Finkelstein M, Erickson M, et al. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics* 2010;125:e763–9.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837–45.
- Edwards ED, Powell CVE, Mason BW, et al. Prospective cohort study to test the predictability of the Cardiff and Vale paediatric early warning system. *Arch Dis Child* 2009;94:602–6.
- Parshuram CS, Hutchison J, Muddaugh K. Development and initial validation of the bedside paediatric early warning system score. *Crit Care* 2009;13:R135.
- Haines C, Perrott M, Weir P. Promoting care for acutely ill children-development and evaluation of a paediatric early warning tool. *Intensive Crit Care Nurs* 2006;22:73–81.
- McKay H, Mitchell IA, Sinn K, et al. Effect of a multifaceted intervention on documentation of vital signs and staff communication regarding deteriorating paediatric patients. *J Paediatr Child Health* 2013;49:48–56.
- Olson D, Davis NL, Milazi R, et al. Development of a severity of illness scoring system (inpatient triage, assessment and treatment) for resource-constrained hospitals in developing countries. *Trop Med Int Health* 2013;18:871–8.
- Tibbals J, Kinney S, Duke T, et al. Reduction of paediatric in-patient cardiac arrest and death with a medical emergency team: preliminary results. *Arch Dis Child* 2005;90:1148–52.
- Tibbals J, Kinney S. Reduction of hospital mortality and of preventable cardiac arrest and death on introduction of a paediatric medical emergency team. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:306–12.
- Sefton G, McGrath C, Tume L, et al. What impact did a Paediatric Early Warning system have on emergency admissions to the paediatric intensive care unit? An observational cohort study. *Intensive Crit Care Nurs* 2015;31:91–9.
- Skaletzky SM, Raszynski A, Totapally BR. Validation of a modified pediatric early warning system score: a retrospective case-control study. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:431–5.
- Bonafide CP, Roberts KE, Weirich CM, et al. Beyond statistical prediction: qualitative evaluation of the mechanisms by which pediatric early warning scores impact patient safety. *J Hosp Med* 2013;8:248–53.
- Fuijkschoot J, Vernhout B, Lemson J, et al. Validation of a Paediatric Early Warning Score: first results and implications of usage. *Eur J Pediatr* 2015;174:15–21.
- Ennis L. Paediatric early warning scores on a children's ward: a quality improvement initiative. *Nurs Child Young People* 2014;26:25–31.
- Demmel KM, Williams L, Flesch L. Implementation of the pediatric early warning scoring system on a pediatric hematology/oncology unit. *J Pediatr Oncol Nurs* 2010;27:229–40.
- Kotsakis A, Lobos AT, Parshuram CS, et al. Implementation of a Multicenter Rapid Response System in Pediatric Academic Hospitals Is Effective. *Pediatrics* 2011;128:72–8.
- Kukreti V, Gaitero R, Mohseni-Bod H. Implementation of a pediatric rapid response team: experience of the hospital for sick children in Toronto. *Indian Pediatr* 2014;51:11–15.
- Smith GB, Prytherch DR, Schmidt PE, et al. Review and performance evaluation of aggregate weighted 'track and trigger' systems. *Resuscitation* 2008;77:170–9.
- Raymond TT, Bonafide CP, Praetgaard A, et al. Pediatric medical emergency team events and outcomes: a report of 3647 events from the American heart association's get with the guidelines-resuscitation registry. *Hosp Pediatr* 2016;6:57–64.
- Smith AF, Oakley RJ. Incidence and significance of errors in a patient 'track and trigger' system during an epidemic of Legionnaires' disease: retrospective casenote analysis. *Anaesthesia* 2006;61:222–8.
- Clifton DA, Clifton L, Sandu DM, et al. 'Errors' and omissions in paper-based early warning scores: the association with changes in vital signs-a database analysis. *BMJ Open* 2015;5:e007376.
- Petersen JA, Mackel R, Antonsen K, et al. Serious adverse events in a hospital using early warning score—what went wrong? *Resuscitation* 2014;85:1699–703.
- Odell M. Detection and management of the deteriorating ward patient: an evaluation of nursing practice. *J Clin Nurs* 2015;24:173–82.
- Ninin N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005;330:1475.
- Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, et al. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:469–74.
- Oliver A, Powell C, Edwards D, et al. Observations and monitoring: routine practices on the ward. *Paediatr Nurs* 2010;22:28–32.
- Bonafide CP, Roberts KE, Priestley MA, et al. Development of a pragmatic measure for evaluating and optimizing rapid response systems. *Pediatrics* 2012;129:e874–81.
- Gao H, McDonnell A, Harrison DA, et al. Systematic review and evaluation of physiological track and trigger warning systems for identifying at-risk patients on the ward. *Intensive Care Med* 2007;33:667–79.

“What authors say about our submission process

“Excellent submission process, simple and smooth”

“Straightforward submission process, can't think of any areas for improvement”

Publish your research with us

We publish over 60 peer-reviewed journals serving researchers and clinicians in many specialties including cardiology, neurology, public health, allied health and more.

One of them could be the right home for your next research paper.



Research hosted on Highwire - your paper will be easily found and accessible



Fast and streamlined submission process



Extremely competitive review and publication time



Wide international reach through our well-connected media relations team and our expert marketers



bmj.com receives 15m visits per month and 6m pageviews per month



Open Access options across our portfolio of journals, including a suite of fully Open Access titles

Visit journals.bmj.com

for more information on how you can submit

BMJ

A sua editora de publicações médicas

Medjournal

Questionário

Especialidade:

Considera o conteúdo desta publicação relevante para si?

☐

Nada

☐

Pouco relevante

☐

Relevante

☐

Muito relevante

Que outros temas considera interessantes para a publicação?

A sua opinião é muito importante para nós. Responda por favor às questões, fotografe com o seu *smartphone* e envie-nos junto com as suas sugestões para geral@medjournal.pt
Garantimos que as mesmas serão tomadas em atenção em futuros números da publicação.

Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): ensaio cruzado aleatorizado com dupla oclusão e controlado por placebo

Yasmina Serinel,^{1,2} Brendon J Yee,^{1,2,3} Ronald R Grunstein,^{1,2,3} Keith H Wong,^{1,2,3} Peter A Cistulli,^{2,4} Hisatomi Arima,^{5,6} Craig L Phillips^{1,2,4}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209504>).

¹NHRC Centre for Integrated Research and Understanding of Sleep (CIRUS), and NHMRC Neurosleep Centre Woolcock Institute of Medical Research, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

²Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

³Department of Respiratory and Sleep Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Newtown, New South Wales, Australia

⁴Department of Respiratory and Sleep Medicine, Royal North Shore Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

⁵The George Institute for Global Health, Sydney, New South Wales, Australia

⁶Department of Preventive Medicine and Public Health, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

Correspondência para

Dr Yasmina Serinel, CIRUS, Centre for Sleep and Chronobiology, Woolcock Institute, 431 Glebe Pt Rd, Glebe, NSW 2037, Australia; yasmina.serinel@sydney.edu.au

Recebido a 26 de setembro de 2016

Revisto a 2 de novembro de 2016

Aceite a 15 de novembro de 2016

Publicado primeiro online a 14 de dezembro de 2016

RESUMO

Contexto A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma causa importante de hipertensão secundária. A hipertensão noturna é especialmente prevalente na AOS e constitui um forte preditor de mortalidade cardiovascular. Estudos sobre doentes com hipertensão essencial sugeriram que a administração noturna de anti-hipertensivos melhora a pressão arterial (PA) noturna sem elevar a PA diurna. Avaliámos a eficácia desta técnica em doentes com AOS e hipertensão de estágio I/II, tanto antes como depois do acrescento da CPAP.

Métodos Neste ensaio cruzado aleatorizado com dupla oclusão e controlado por placebo, doentes com AOS moderada a grave receberam 6 semanas, cada um, perindopril ao fim do dia ou de manhã, com placebo inversamente emparelhado por horas. Em seguida, adicionou-se a terapia com CPAP durante 8 semanas, além do perindopril matinal ou ao fim do dia. O *endpoint* primário era a PA sistólica (PAS) durante o sono, recorrendo a monitorização da PA durante 24 horas, tendo sido analisada com modelos lineares mistos.

Resultados Entre março de 2011 e janeiro de 2015, 85 doentes foram aleatorizados, 79 concluíram ambas as horas de administração do medicamento, 78 concluíram a fase da CPAP. A PAS no sono diminuiu significativamente desde o início do estudo, tanto com a administração ao fim do dia (−6,9 mm Hg) como de manhã (−8,0 mm Hg), mas não se registou qualquer diferença entre as horas de administração (diferença: 1,1 mm Hg, IC 95% −0,3 a 2,5). Contudo, a PAS em vigília diminuiu mais com a administração matinal (−9,8 mm Hg) do que com a de final de dia (−8,0 mm Hg) (diferença: 1,8 mm Hg, IC 95% 1,1 a 2,5). O acrescento da CPAP à administração de final de dia ou à matinal operou uma redução adicional da PAS no sono, mas em medida similar (fim do dia: −3,2 mm Hg, IC 95% −5,1 a −1,3; manhã: −3,3 mm Hg, IC 95% −5,2 a 1,5).

Conclusões Os nossos achados corroboram a combinação do tratamento para a AOS com a administração matinal de anti-hipertensivos. Ao contrário do que acontece com a hipertensão essencial, os nossos resultados não corroboram a administração de anti-hipertensivos ao final do dia, pelo menos no caso do perindopril. É necessária investigação adicional antes de se poder adotar amplamente esta estratégia nas *guidelines* da hipertensão e na prática clínica.

Número de registo do ensaio ACTRN12611-000216910, Resultados.

INTRODUÇÃO

A hipertensão aumenta o risco de mortalidade cardiovascular e o tratamento precoce com farmacoterapia reduz este risco. A apnéia obs-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Em doentes com hipertensão essencial, ensaios aleatorizados demonstraram que a cronoterapia, envolvendo a ingestão de uma dose diária de medicação anti-hipertensiva ao final do dia, e não de manhã, como habitualmente, poderá proporcionar o dobro ou o triplo da redução da pressão arterial sistólica noturna, sem aumentar a pressão arterial diurna, pelo que procurámos determinar se esta estratégia simples e inovadora poderia produzir os mesmos resultados dramáticos em doentes com apnéia obstrutiva do sono (AOS), nos quais é difícil o tratamento da hipertensão.

Que conclusão foi alcançada?

► O nosso ensaio aleatorizado controlado por placebo sobre doentes com AOS não determinou um efeito superior sobre o controlo da pressão arterial com a administração de perindopril ao final do dia.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este foi o ensaio sobre cronoterapia mais robusto realizado até ao momento, em qualquer população, e os nossos resultados opostos destacam as complexidades e as diferenças no tratamento da hipertensão em doentes com AOS.

trutiva do sono (AOS) é uma importante causa secundária de hipertensão,^{1,2} sendo que estudos epidemiológicos de grande dimensão demonstraram uma forte relação dependente da dose, tanto com a hipertensão prevalente como incidental.^{3,4} Pensa-se que a hipóxia intermitente poderá ser um dos principais mecanismos fisiopatológicos que conduzem ao desenvolvimento de hipertensão na apnéia do sono.^{5,6} Meta-análises indicam que a CPAP, a norma de ouro no tratamento da AOS, produz uma redução apenas modesta da pressão arterial (PA), de 1-2 mm Hg,^{7,8} em parte devido à reduzida adesão a longo prazo a esta terapêutica.⁹ Por outro lado, a farmacoterapia com medicação anti-hipertensiva produz reduções muito maiores da PA em doentes com apnéia do sono,^{10,11} mas não tão acentuadas como nos doentes hipertensos sem AOS.¹² Apesar disso, em doentes com hipertensão resistente ao tratamento, em que a utilização de

Para citar: Serinel Y, Yee BJ, Grunstein RR, et al. Thorax 2017;72:550-558.

vários anti-hipertensivos fracassou, a prevalência da apneia do sono não reconhecida é muito elevada, com relatos de até 83%.¹³ Adicionalmente, os doentes com AOS e hipertensão resistente parecem responder mais intensamente à CPAP, com reduções da PA sistólica (PAS) de 7-8 mm Hg.^{14,15} Estes dados sugerem que uma farmacoterapia isolada para a hipertensão na AOS poderá não ser totalmente adequada e que se deveria acrescentar a terapia CPAP ao regime de tratamento, sempre que seja tolerada.

Inúmeros estudos prospetivos determinaram que tanto a hipertensão noturna¹⁶⁻¹⁸ como, em menor medida, a ausência de *dipping*¹⁹ permitem prever uma maior mortalidade cardiovascular. Estes achados alimentaram um interesse recente na prática da cronoterapia na hipertensão - a ingestão noturna de anti-hipertensivos para visar especificamente a PA noturna. Apesar de algumas limitações no desenho, os ensaios aleatorizados sobre cronoterapia na hipertensão essencial,²⁰ doença renal crónica,²¹ diabetes²² e hipertensão resistente²³ demonstraram uma redução duas vezes superior da PA sistólica noturna (quedas de até 14,2 mm Hg), com a ingestão de anti-hipertensivos ao final do dia, mantendo as mesmas reduções na PA diurna. Estes estudos sobre cronoterapia sugeriam igualmente reduções subsequentes na morbilidade e mortalidade cardiovasculares.²⁰⁻²³ Os doentes com AOS poderão estar em condições de beneficiar desta estratégia simples, em especial se considerarmos as conhecidas taxas elevadas de hipertensão noturna^{24,25} e de não-*dipping*.²⁶⁻²⁸ Além do mais, os potenciais tamanhos de efeito seriam muito maiores do que os alcançados com a CPAP.

Surpreendentemente, a cronoterapia nunca foi submetida a testes robustos em doentes hipertensivos com AOS, embora um só ensaio clínico não aleatorizado tenha determinado uma redução acentuadamente superior da PA durante o sono (de 4,4 mm Hg) e taxas superiores de *dipping* noturno com a ingestão de anti-hipertensivos ao final do dia.²⁹ Realizámos assim um ensaio cruzado aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com AOS não tratada e hipertensão. Formulámos a hipótese de a ingestão, ao final do dia, do anti-hipertensivo perindopril dar origem a uma redução superior da PAS no sono comparativamente com a sua ingestão matinal. Explorámos ainda se o acrescento da terapia CPAP produziria uma redução adicional da PAS no sono.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Comparámos os efeitos da administração ao final do dia, comparativamente com de manhã, de uma dose diária de 10 mg perindopril arginina (Coversyl, Servier) com placebo, no ponto temporal oposto, sobre a PA em ambulatório de doentes com AOS moderada a grave e hipertensão de estágio I-II. O estudo era cruzado, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo (fases I e II), seguido de fase aberta com CPAP (fase III) (Figura 1). O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética na Investigação de Sydney Norte (AU RED Ref HREC/10/HARBR/51). Todos os doentes assinaram um consentimento informado.

Doentes

Os doentes foram recrutados em clínicas especializadas terciárias (*The Woolcock Clinic, Royal Prince Alfred Hospital, Liverpool Hospital e Royal North Shore Hospital*) e em clínicas especializadas privadas, bem como diretamente na comunidade, através de anúncios na rádio ou nos jornais, todos em Sydney, na Austrália.

Eram elegíveis doentes do sexo masculino e feminino, desde que tivessem 18 a 65 anos de idade, AOS hipoxémica moderada a grave não tratada (índice apneia-hipopneia [IAH] e índice de dessaturação de oxigénio de 3 % ≥ 15 /hora), hipertensão de estágio I ou II com base numa PA de bata branca (PAS 140-179 mm Hg e/ou PA diastólica [PAD] 90-109 mm Hg) e uma PA elevada em vigília (PAS ≥ 135 mm Hg e/ou PAD ≥ 85 mm Hg)

ou no sono (PAS ≥ 120 mm Hg e/ou PAD ≥ 70 mm Hg) com base numa monitorização da PA em ambulatório durante 24 horas (MPAA de 24 horas) e tratados com menos de três medicamentos anti-hipertensivos, em que não se incluíam inibidores da ECA nem bloqueadores dos recetores da angiotensina (BRA) aquando da aleatorização. Os critérios de exclusão de doentes foram os seguintes: hipertensão grave (PAS de bata branca ≥ 180 mm Hg e/ou PAD ≥ 110 mm Hg), AOS grave (saturação de oxigénio mínima $\leq 65\%$ ou índice de distúrbios respiratórios >80) com sonolência excessiva e risco elevado de acidentes associados à condução de veículos, doença renal crónica (taxa de filtração glomerular estimada <60) e problemas médicos não controlados. O suplemento *online* descreve critérios de exclusão adicionais.

Todos os doentes foram submetidos a uma polissonografia em laboratório segundo a norma de ouro durante a noite para confirmar o estado e a gravidade da AOS. Nos potenciais doentes que já estavam a ser tratados com um inibidor da ECA ou BRA, estes medicamentos anti-hipertensivos foram suspensos (lavage) durante três semanas antes da realização das avaliações de início do estudo. Na consulta de elegibilidade realizada no início do estudo, os doentes foram submetidos a uma avaliação da PA no consultório e, depois, realizaram uma MPAA de 24 horas (monitor da PA em ambulatório Spacelabs 90217-1Q, *Spacelabs Medical, Snoqualmie, Washington, EUA*). Os períodos de sono e vigília foram avaliados por actigrafia de pulso (*Actiwatch 2, Phillips Healthcare, Murraysville, Pensilvânia, EUA*).³⁰ Os doentes com hipertensão de estágio I-II e PA de vigília em ambulatório $\geq 135/85$ mm Hg e/ou PA no sono $\geq 120/70$ mm Hg passaram à fase de *run-in* com perindopril para garantir a tolerabilidade à medicação. A duração do *run-in* dependia da exposição prévia a inibidores da ECA/BRA, conforme descrito no suplemento *online*, 10 mg de perindopril é a dose mais elevada da sua formulação.

Procedimentos

Depois da fase de *run-in*, os doentes que se mantiveram tolerantes ao fármaco do estudo foram aleatorizados para a administração matinal de perindopril 10 mg com placebo ao fim do dia ou perindopril 10 mg ao fim do dia com placebo de manhã, durante 6 semanas (fase I). Seguiu-se o cruzamento para o regime alternativo durante as 6 semanas seguintes (fase II). Os doentes receberam instruções no sentido de tomarem a medicação do ensaio cerca das 9h00 e das 21h00. Solicitou-se aos doentes que estavam a tomar outras classes de anti-hipertensivos ($n=42$) que continuassem a tomar esses medicamentos à mesma hora do dia, tal como faziam antes de participarem no ensaio. Não houve um período de lavagem entre braços de tratamento, uma vez que a estabilidade com este fármaco se alcança em 5-6 dias, muito antes das avaliações dos *endpoints*. Nas últimas 8 semanas (fase III, estudo aberto), os doentes foram tratados com terapia CPAP para a AOS, além de manterem a dose ativa de perindopril, conforme atribuída na fase II do estudo.

As configurações de pressão da CPAP foram determinadas num só estudo de titulação do sono em laboratório realizado numa só noite, pelo menos 3 semanas antes do final da fase II de tratamento. Este estudo envolveu uma sessão de educação inicial sobre a colocação da máscara e sobre a CPAP, seguida de um estudo durante a noite. A pressão da CPAP era aumentada manualmente até um nível que eliminasse todas as apneias e hipopneias. Os doentes foram examinados 1-2 semanas após o início da CPAP para otimização da terapia, conforme descrito no suplemento *online*.

No início do estudo e no final de cada fase de tratamento, os doentes foram submetidos a MPAA de 24 horas com actigrafia simultânea na comunidade, registando diários de sono. Estimámos tempos de sono e vigília para cada doente com base nos dados da actigrafia e do diário de sono (ver suplemento *online*). As sextas diurnas foram classificadas como «sono» e os períodos de vigília à noite foram classificados como «vigí-

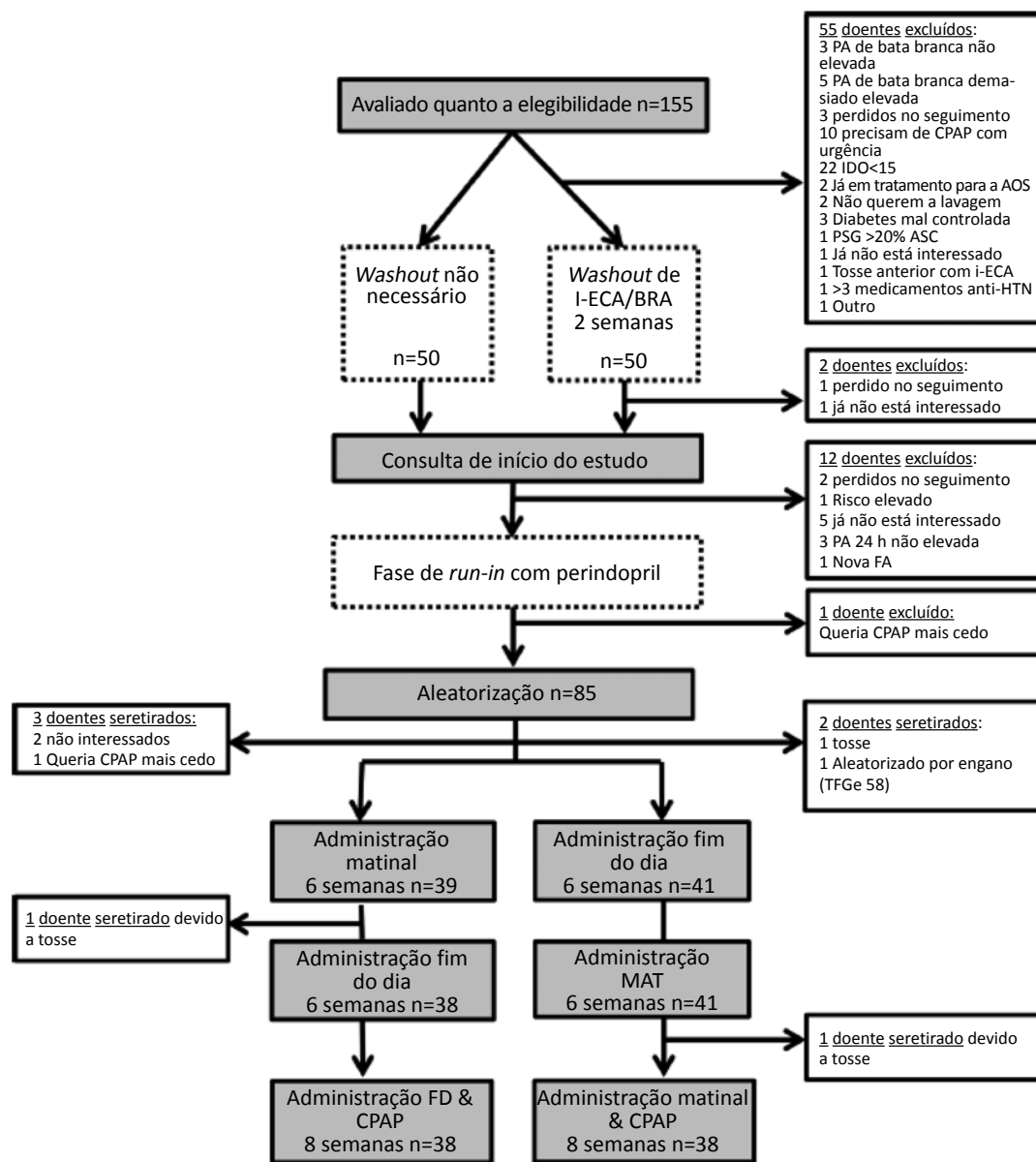


Figura 1 Desenho do estudo e fluxograma de doentes no estudo. FA, fibrilação auricular; MAT, administração matinal; BRA, bloqueador dos recetores da angiotensina; PA, pressão arterial; ASC, apneia do sono central; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; anti-HTN, anti-hipertensivo; IDO, índice de dessaturação de oxigénio; FD, administração de fim de dia; PSG, polissonograma.

lia», para garantir que as leituras de PA correspondentes eram identificadas com precisão, independentemente da hora do dia. Solicitou-se aos doentes com leituras <80% bem-sucedidas na MPAA de 24 horas que repetissem o teste. Os monitores da PA foram validados mediante a aplicação e remoção do dispositivo. A adesão à medicação foi avaliada através de contagens de comprimidos nos frascos devolvidos no final de cada braço de tratamento.

Endpoint

O *endpoint* primário era a diferença na PAS no sono determinada por MPAA de 24 horas entre a ingestão de perindopril de manhã e ao fim do dia. Os *endpoints* secundários incluíam a PAD no sono, a PAS e a PAD em vigília e de 24 horas, os rácios de *dipping* da PA e a PA de bata branca. Foram também determinadas as alterações nestes *endpoints* com CPAP.

Foram reunidos dados de acontecimentos adversos e dados de segurança ao longo do ensaio. Solicitou-se aos doentes que contactassem os investigadores caso ocorresse qualquer acontecimento adverso e foram também questionados diretamente acerca de quaisquer potenciais acontecimentos adversos em cada consulta de tratamento.

Análise estatística

Com base em dados de um ensaio de cronoterapia anterior,³¹ estimámos conservadoramente o DP intra-indivíduo da PAS em ambatório como sendo 9 mm Hg. Calculámos que 82 doentes proporcionariam 80% de potência para detetar uma diferença de 4 mm HG na PAS entre a administração ao fim do dia e de manhã.

Análise por intenção de tratar. Utilizaram-se modelos lineares mistos que recorreram a todas as medições de PA separadas para examinar as alterações nas evoluções da PA com diferentes horas de administração, incluindo efeitos de sequência, tanto antes como depois da CPAP. A análise primária foi realizada usando a hora da dose ativa como efeito fixo e o doente como efeito aleatório, em todos os modelos. Para a análise aberta com a CPAP, o momento de administração da dose ativa (manhã ou fim de dia), o braço de tratamento (antes ou depois da CPAP) e a interação destas duas variáveis binárias foram incluídos como efeitos fixos.

A comparação das medições da PA de bata branca entre o início do estudo e o final da administração matinal ou de fim de dia foi determinada com testes t de amostras emparelhadas. Os efeitos da CPAP foram determinados utilizando um teste t de amostras independentes.

O estado não-*dipping* foi calculado como $(PAS \text{ média no sono}/PAS \text{ média em vigília}) \times 100 \leq 10\%$. A comparação das taxas de não-*dipping* entre estados de saúde foi efetuada intra ou interindivíduos, utilizando o teste de McNemar ou o teste χ^2 para proporções independentes, respetivamente.

Para análise exploratória de não-*dippers* por subgrupos, recorreu-se às mesmas análises estatísticas acima descritas, com exceção da realização do teste exato de Fischer, para comparar as taxas de não-*dipping* entre indivíduos, dada a reduzida dimensão da amostra. Todas as análises estatísticas foram efetuadas com o sistema IBM SPSS V.22.0 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EUA).

Este ensaio clínico está inscrito no Registo de Ensaio Clínicos da Austrália e Nova Zelândia em <http://www.anzctr.org.au> (ACTRN12611000216910).

Aleatorização e ocultação

A atribuição da sequência de tratamento foi feita por uma empresa independente (*Trident Clinical Research*, Melbourne, Austrália), segundo um desenho de aleatorização cruzada. Foi gerada por computador com um programa SAS (versão 8.2) utilizando a função RANUNI e uma semente aleatória. Estas foram guardadas em envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados. Os doentes foram inscritos sequencialmente e atribuídos ao número de aleatorização seguinte. As cápsulas de placebo e de medicação ativa eram idênticas. Os doentes e todo o pessoal envolvido na avaliação das evoluções clínicas continuaram sem conhecer a distribuição dos tratamentos, até depois da recolha de todos os dados de evoluções clínicas no final da segunda fase de tratamento, imediatamente antes da fase aberta III. Esta fase final com CPAP não envolvia a ingestão de placebo, pelo que era necessário revelar o segundo tratamento atribuído junto dos doentes e do pessoal envolvido na recolha de evoluções clínicas. Não se avaliou especificamente o êxito da ocultação.

Antes da análise estatística, todos os dados da MPAA de 24 horas considerados artefactos foram identificados e eliminados com base em critérios de Staessen, que incluíam as seguintes leituras: PAS >240 ou <50 mm Hg, PAD >140 ou <40 mm Hg, FC >150 ou <40 bpm e pressão arterial diferencial >10% da PAS.³² Todas as análises estatísticas das principais evoluções foram realizadas sem conhecimento da distribuição dos tratamentos.

RESULTADOS

Entre março de 2011 e janeiro de 2015, fez-se a triagem de um total de 155 doentes e 85 foram aleatorizados. A Figura 1 apresenta um fluxograma que descreve as exclusões e os respetivos motivos. Um total de 79 doentes concluiu ambas as horas de ingestão da medicação e 78 concluíram o ensaio na íntegra. As características no início do estudo de todos os doentes aleatorizados encontram-se apresentadas no Quadro 1. Não se verificou qualquer alteração no peso dos doentes entre o início do estudo e a administração matinal ou de fim de dia (ver suplemento *online* para obter mais pormenores). Estavam disponíveis todas as leituras de PA de 24 horas para todos os doentes que concluíram o ensaio.

O nosso *endpoint* primário PAS no sono diminuiu significativamente desde o início do estudo, com o acrescento de perindopril, independentemente da hora de administração (Quadro 2 e Figura 2). Não se registou no entanto uma diferença significativa na redução desde o início do estudo entre as duas horas de administração (a administração matinal reduziu 1,1 mm Hg a PAS no sono, mais do que a dose de fim de dia; $p=0,14$). Pelo contrário, a PAS diminuiu significativamente mais com a dose matinal, 1,8 mm Hg ($p<0,001$).

De modo similar, a PAD no sono diminuiu significativamente tanto com a administração matinal como de fim de dia, sem que se registasse um efeito superior com a administração de fim de dia. A administração matinal gerou uma melhoria da

Quadro 1 Características no início do estudo de todos os doentes aleatorizados*

Característica	Medida
Características demográficas ($\pm$ DP)	
Idade, ano	52 $\pm$ 9
Homem/Mulher, n	69/16
IMC, kg/m ²	34 $\pm$ 7
Perímetro da cintura, cm	112 $\pm$ 21
Perímetro do pescoço, cm	44 $\pm$ 5
PAS de bata branca, mm Hg	147 $\pm$ 12
PAD de bata branca, mm Hg	92 $\pm$ 8
FC	71 $\pm$ 10
PA ambulatorio ($\pm$ DP)	
PAS média em vigília, mm Hg	148,0 $\pm$ 15,2
PAS média no sono, mm Hg	126,5 $\pm$ 17,6
PAS média de 24 horas, mm Hg	143,8 $\pm$ 17,9
PAD média em vigília, mm Hg	91,1 $\pm$ 11,7
PAD média no sono, mm Hg	75,8 $\pm$ 11,7
PAD média de 24 horas, mm Hg	88,1 $\pm$ 13,2
FC média em vigília, bpm	77,1 $\pm$ 13,2
FC média no sono, bpm	67,4 $\pm$ 11,7
FC média de 24 horas, bpm	75,2 $\pm$ 13,4
Não- <i>dipperst</i> , %	24,7
Antecedentes médicos, n (%)	
Hipertensão	77 (91)
Diabetes de tipo 2	8 (9)
Hipercolesterolemia	15 (18)
AVC	1 (1)
Doença cardíaca	6 (7)
Fuma atualmente	9 (11)
Ex-fumador	31 (37)
Anti-hipertensivos na triagem, n (%)	
Não prescrito	30 (35)
Prescrito	55 (65)
Número de classes de anti-hipertensivos que os doentes estavam a tomar além dos inibidores da ECA e BRA na aleatorização, n (%)	
0	42 (49)
1	36 (42)
2	7 (8)
Valores PSG ($\pm$ DP)	
IAH, acontecimentos/hora	48 $\pm$ 23
REM IAH, acontecimentos/hora	48 $\pm$ 23
NREM IAH, acontecimentos/hora	47 $\pm$ 26
IDO -3%, acontecimentos/hora	42 $\pm$ 25
SaO ₂ mínima, %	76 $\pm$ 12
ESS	10 $\pm$ 5
FOSQ	16 $\pm$ 3
Valores de análises clínicas laboratoriais ($\pm$ DP)	
Creatinina, μ mol/l	81,5 $\pm$ 12,5
Glicemia em jejum, mmol/l	5,8 $\pm$ 1,1
Colesterol total, mmol/l	5,2 $\pm$ 1,0
Triglicéridos, mmol/l	2,0 $\pm$ 1,2

*Os valores mais-menos correspondem a média $\pm$ DP conforme registado.

†O estado não-*dipping* foi determinado por $(PAS \text{ sono}/PAS \text{ vigília}) \times 100 \leq 10\%$.

IAH, índice de apneia-hipopneia; BRA, bloqueador dos receptores da angiotensina; IMC, índice de massa corporal (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros); PA, pressão arterial; PAD, pressão arterial diastólica; ESS, Escala de Sonolência de Epworth; FOSQ, *Functional Outcomes Sleep Questionnaire*; FC, frequência cardíaca; NREM, sem movimento rápido dos olhos; IDO, índice de dessaturação de oxigénio; PSG, polissonograma; SaO₂, nível de saturação de oxigénio medido por oximetria de pulso; PAS, pressão arterial sistólica.

PAD superior à da administração de fim de dia. A sequência de aleatorização dos doentes para os medicamentos não teve qualquer efeito significativo em qualquer resultado de PA.

A PAS de bata branca diminuiu significativamente face ao início do estudo, mas de modo semelhante para a administração matinal e de fim de dia. Pelo contrário, a PAD diminuiu ligeiramente mais com a dose matinal (1,9 mm Hg, $p<0,046$). Não

Quadro 2 Resultados de pressão arterial em ambulatório antes e após o tratamento com perindopril, administrado de manhã e ao fim do dia*

Variável	Início do estudo	Administração MAT	Variação face ao início do estudo com a administração MAT (IC 95%)	Valor de p da variação	Administração FD	Variação face ao início do estudo com a administração FD (IC 95%)	Valor de p da variação	Diferença intergrupos† (IC 95%)	Valor de p para a diferença intergrupos†
PAS média em vigília, mm Hg	147,8±1,1	137,9±1,1	-9,8 (-10,5 a -9,1)	<0,001	139,7±1,1	-8,0 (-8,7 a -7,3)	<0,001	1,8 (1,1 a 2,5)	<0,001
PAS média no sono, mm Hg	126,7±1,4	118,7±1,4	-8,0 (-9,4 a -6,6)	<0,001	119,8±1,4	-6,9 (-8,3 a -5,5)	<0,001	1,1 (-0,3 a 2,5)	0,14
PAS média de 24 horas, mm Hg	143,6±1,1	134±1,1	-9,6 (-10,3 a -8,8)	<0,001	135,6±1,1	-8,0 (-8,7 a -7,2)	<0,001	1,6 (0,8 a 2,3)	<0,001
PAD média em vigília, mm Hg	90,8±0,9	85,6±0,9	-5,2 (-5,7 a -4,7)	<0,001	86,7±0,9	-4,2 (-4,7 a -3,6)	<0,001	1,1 (0,5 a 1,6)	<0,001
PAD média no sono, mm Hg	76,1±0,9	71,7±0,9	-4,3 (-5,4 a -3,3)	<0,001	72,0±0,9	-4,1 (-5,1 a -3,0)	<0,001	0,3 (-0,8 a 1,3)	0,60
PAD média de 24 horas, mm Hg	87,9±0,8	82,8±0,8	-5,1 (-5,6 a -4,6)	<0,001	83,6±0,8	-4,3 (-4,8 a -3,7)	<0,001	0,8 (0,3 a 1,4)	0,003

* Os valores correspondem a média±EP.

† Refere-se à «variação face ao início do estudo com a administração FD»-«variação face ao início do estudo com a administração MAT».

MAT, administração matinal; PAD, pressão arterial diastólica; FD, administração de fim de dia; PAS, pressão arterial sistólica.

se registou qualquer outra variação com o acréscimo da CPAP (ver quadros suplementares *online* E1 e E2).

O Quadro 3 (e a Figura E1 suplementar *online*) apresentam o resumo das estatísticas da fase aberta com CPAP. Estavam disponíveis dados de adesão para todos os doentes que concluíram o ensaio. O acréscimo da CPAP reduziu ainda mais a PAS (administração matinal: -3,3 mm Hg, $p<0,001$; administração de fim de dia -3,2 mm Hg, $p<0,001$). Contudo, a melhoria com o acréscimo da CPAP não diferiu entre as duas horas de administração, relativamente a qualquer parâmetro de PA. A adesão à CPAP foi de 3h40 no grupo de administração matinal ($n=40$) e 3h54 no grupo de administração de fim de dia ($n=38$). Nos doentes que utilizaram a CPAP durante >1 hora à noite ($n=66$), o IAH residual, calculado pelo dispositivo, diminuiu drasticamente (6,8 acontecimentos/hora±4,9 [DP]). Entre estes doentes, a adesão foi de 4h20±1h53 no grupo de administração matinal ($n=33$) e 4h27±1h40 no grupo de administração de fim de dia ($n=33$); não se observou no entanto qualquer diferença na redução da PA entre os dois grupos (resultados não apresentados).

As taxas de não-*dipping* não melhoraram desde o início do ensaio com perindopril, independentemente da hora de administração (início do estudo: 24,7%, administração matinal: 28,7%, administração de fim de dia: 29,1%, valor de p para todas as comparações >0,7). As taxas de não-*dipping* também não melhoraram com nenhuma das horas de administração após o acréscimo da CPAP (administração matinal com CPAP 27,5%, administração de fim de dia com CPAP 18,4%, $p=0,42$).

Numa análise de subgrupo sobre os não-*dippers* no início do estudo, a administração de fim de dia convertia geralmente mais doentes para um perfil de *dipping* da PA (administração matinal 71,4% não-*dippers*, administração de fim de dia 57,1% não-*dippers*), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,7$). Por outro lado, todos os restantes parâmetros de PA eram inferiores e, por conseguinte, superiores no grupo de administração matinal (ver quadro suplementar *online* E3).

Os efeitos secundários mais frequentes foram tosse e tonturas. Dos 26 doentes que relataram tosse, considerou-se que 11 ocorrências estavam relacionadas com a medicação do estudo e que 15 estavam «possivelmente» relacionadas com a medicação. Apenas um doente se retirou do período pré-aleatorização devido a tosse e dois doentes retiraram-se pelo mesmo motivo após a aleatorização. Sete doentes relataram tonturas transitórias.

A adesão à medicação, determinada por contagens de comprimidos durante as fases I e II, foi superior a 90% para os comprimidos ativos e de placebo, tanto para a administração matinal como de fim de dia, embora os doentes aderissem geralmente mais à administração de manhã (ver suplemento *online*

para mais pormenores). Durante a fase da CPAP, a adesão foi de 95% para ambas as horas de administração.

DISCUSSÃO

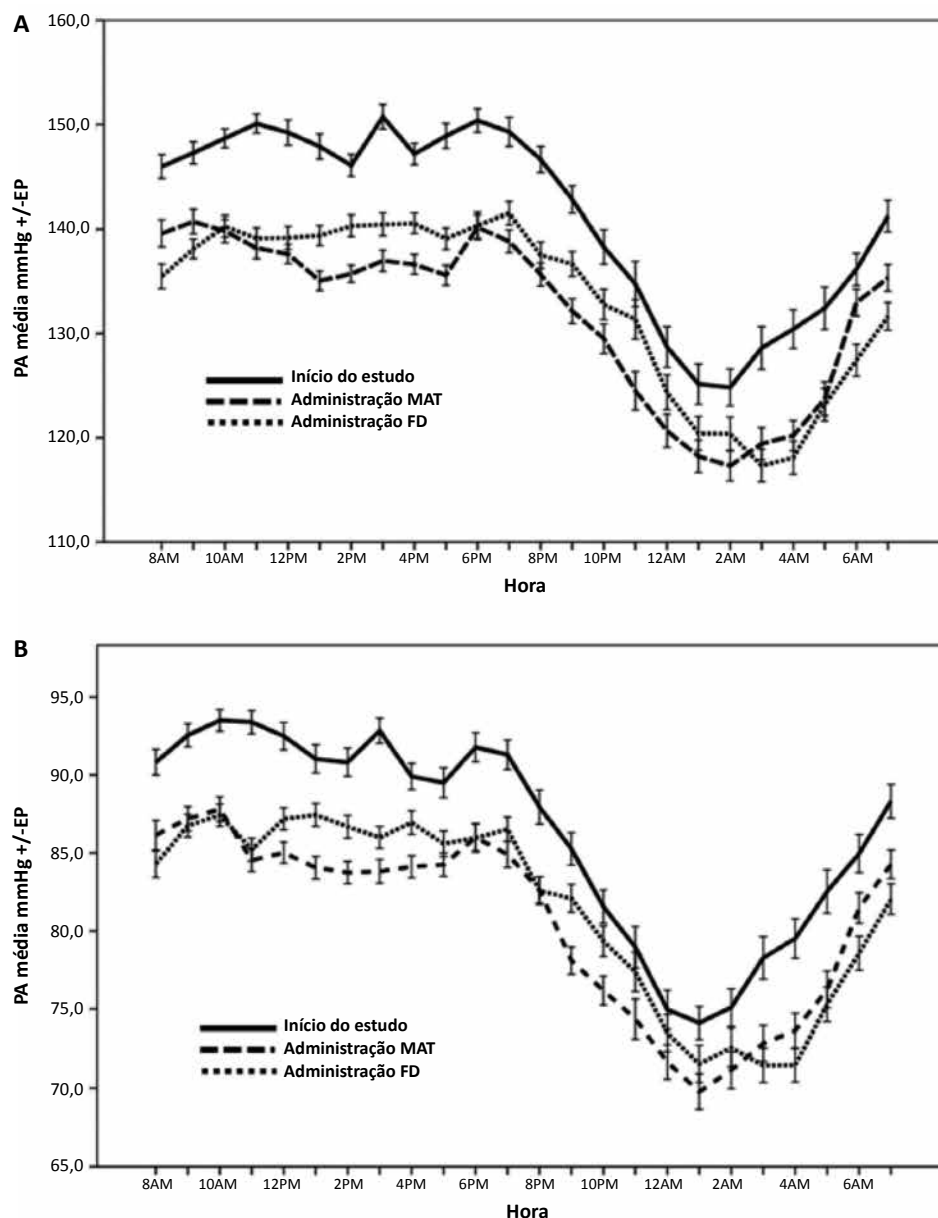
O estudo demonstra que, em doentes com AOS hipoxémica moderada a grave não tratada e hipertensão de estágio I-II, a administração ao final do dia do anti-hipertensivo perindopril não gerou uma redução superior da PA noturna comparativamente com a administração de manhã. Por outro lado, a administração de manhã foi mais eficaz na redução da PA diurna do que a administração de fim de dia. O acréscimo da CPAP a ambas as horas de administração reduziu ainda mais a PAS no sono, mas a administração de fim de dia não foi superior.

Embora não se tenha observado um benefício cronoterapêutico da administração de fim de dia com o acréscimo da CPAP, os nossos resultados demonstraram claramente que a CPAP gerou uma redução significativa da PAS no sono >3 mm Hg. Mesmo com este efeito modesto, estudos epidemiológicos demonstraram que uma redução similar (4 mm Hg) da PA noturna está associada a uma redução de 10% de AVC e a uma redução de 22% de doença cardíaca coronária nos indivíduos com <60 anos de idade.³³ Este efeito aditivo da CPAP na melhoria da PA foi demonstrado noutros estudos,^{10 12 34 35} embora nem todos tenham demonstrado melhorias na PAS no sono — o mais importante marcador prognóstico de doença cardiovascular.¹⁷

Foram relatados efeitos cronoterapêuticos consideráveis em ensaios aleatorizados controlados sobre doentes com hipertensão essencial.³⁶ Estes efeitos foram igualmente emulados num estudo cronoterapêutico observacional cruzado sobre doentes com AOS, tendo concluído que a administração ao fim do dia de valsartan ou de uma combinação de valsartan e amlodipina, comparativamente com a administração de manhã, reduzia ainda mais a PAS noturna, 4,4±8,6 mm Hg (DP) e melhorava o *dipping* noturno de 24% para 61%, comparativamente com 34% com a administração de manhã.²⁹ Este benefício supera em muito qualquer efeito da CPAP. É no entanto importante realçar que este estudo não era aleatorizado, nem controlado por placebo nem tinha ocultação²⁹ e, quando o testámos utilizando estas características de desenho mais robustas do presente estudo, não constatámos efeitos cronoterapêuticos similares.

Optámos por usar perindopril como agente anti-hipertensivo, por diversos motivos. Em primeiro lugar, é recomendado como um dos anti-hipertensivos de primeira linha para o tratamento da hipertensão em indivíduos não negros, que eram a etnia mais prevalente da nossa amostra.³⁷ Contrastivamente, agentes simpáticos, como os bloqueadores β , não são recomendados como anti-hipertensivo inicial porque foram associados a evoluções clí-

Figura 2 Perfil de pressão arterial em ambulatório de todos os doentes no início do estudo e após 6 semanas de administração de perindopril de manhã (MAT) e ao fim do dia (FD). O painel superior mostra a pressão arterial sistólica (PAS) ao longo de 24 horas e o painel inferior mostra a pressão arterial diastólica (PAD) no período de 24 horas. As barras I representam o EP.



nicas desfavoráveis.³⁸ Atualmente, existem evidências inadequadas no sentido de recomendar qualquer classe em particular de anti-hipertensivos para a primeira linha em doentes com AOS e hipertensão.^{39,40} Em segundo lugar, o perindopril é um medicamento prescrito com frequência e amplamente disponível, com um perfil de efeitos secundários seguro.⁴¹ Em terceiro lugar, os inibidores da ECA e os BRA foram as classes de medicamentos mais extensamente estudadas em estudos de cronoterapia positivos. Poder-se-á argumentar que a ausência de efeito cronoterapêutico observada com o perindopril poderá ter-se devido à longa semivida (20-30 horas) do seu metabolito ativo, o perindoprilat.⁴² Contudo, outros inibidores da ECA e BRA com semividas longas (de 24 a 35 horas) foram analisados em estudos clínicos de cronoterapia e demonstraram uma maior redução da PAS no sono com a administração noturna do que com a administração diurna.⁴³ Pensa-se que isto se deve à variabilidade da farmacocinética e da farmacodinâmica dos medicamentos ao longo das 24 horas do dia, como consequência da variação circadiana nos processos internos,⁴⁴⁻⁴⁶ incluindo a atividade do sistema renina-angiotensina.⁴⁷

Suspeitamos que um dos motivos para os nossos resultados não terem sido o que esperávamos foi o facto de a variação circadiana típica, que normalmente determina a farmacocinética do perindopril, ser provavelmente alterada na AOS, negando por conseguinte quaisquer potenciais efeitos cronoterapêuticos. Contudo, esta área de investigação está ainda por explorar e permanece não comprovada. Em alternativa, uma ativação noturna

excessiva do sistema simpático devido à AOS poderá ter efeitos hipertensivos que se sobrepõem e negam os efeitos cronoterapêuticos. Isto explicaria igualmente a ausência de melhoria nas taxas de *dipping*, independentemente da hora de ingestão. Corroborando a ativação do sistema simpático, demonstrou-se que o β bloqueador atenolol reduz mais a PA noturna do que outras classes de fármacos comuns.⁴⁸ Permanece no entanto por determinar se poderão ocorrer benefícios cronoterapêuticos com estes agentes simpátolíticos. A redução similar da PAS no sono entre a administração de fim de dia e matinal após CPAP no nosso estudo é também consistente com uma redução da atividade simpática. A incapacidade de a CPAP revelar qualquer vantagem cronoterapêutica com a administração de fim de dia poderá dever-se a uma adesão subótima à CPAP. Vários estudos realçaram a importância do sono REM (*rapid eye movement*, movimentos rápidos dos olhos) na fisiopatologia da hipertensão na AOS.^{27,49,50} No nosso presente estudo com uma adesão relativamente insuficiente à CPAP, é possível que a AOS persistente na última metade do sono com predominância de REM possa ter continuado a mascarar qualquer potencial benefício cronoterapêutico com a administração de fim de dia. Em última análise, esta componente de estudo aberto com CPAP foi exploratória e terá tido provavelmente uma potência demasiado reduzida para detetar efeitos cronoterapêuticos.

Este estudo apresenta diversas potenciais limitações. Excluímos os doentes com hipertensão resistente porque são, por definição,

Quadro 3 Resultados de pressão arterial em ambulatório antes e após o acrescento de CPAP à administração matinal ou de dia de perindopril*

Variável	Administração MAT	Administração MAT e CPAP	Variação da administração MAT para MAT e CPAP (IC 95%)	Valor de p da variação	Administração FD	Administração FD e CPAP	Variação da administração FD para FD e CPAP (IC 95%)	Valor de p da variação	Diferença intergrupos† (IC 95%)	Valor de p para a diferença intergrupos†
PAS média em vigília, mm Hg	137,3±1,7	138,1±1,7	0,8 (-0,1 a 1,8)	0,10	137,8±1,8	139,0±1,8	1,2 (0,1 a 2,2)	0,03	0,8 (-4,1 a 5,8)	0,74
PAS média no sono, mm Hg	119,5±1,9	116,1±1,9	-3,3 (-5,2 a -1,5)	<0,001	121,2±2,0	118,0±2,0	-3,2 (-5,1 a -1,3)	<0,001	1,9 (-3,6 a 7,4)	0,49
PAS média de 24 horas, mm Hg	133,8±1,7	134,2±1,7	0,4 (-0,6 a 1,5)	0,40	134,2±1,7	134,7±1,7	0,5 (-0,6 a 1,5)	0,39	0,5 (-7,3 a 5,2)	0,85
PAD média em vigília, mm Hg	84,9±1,3	83,9±1,3	-1,0 (-1,7 a -0,4)	0,003	85,8±1,4	85,4±1,4	-0,5 (-1,2 a 0,3)	0,21	1,5 (-2,4 a 5,3)	0,45
PAD média no sono, mm Hg	72,4±1,4	69,2±1,4	-3,2 (-4,6 a -1,8)	<0,001	72,7±1,4	71,5±1,4	-1,2 (-2,7 a 0,2)	0,10	2,3 (-1,7 a 6,3)	0,25
PAD média de 24 horas, mm Hg	82,5±1,3	81,3±1,3	-1,2 (-1,9 a -0,5)	<0,001	82,9±1,3	82,4±1,3	-0,5 (-1,2 a 0,3)	0,22	1,2 (-2,5 a 4,8)	0,53

*Os valores correspondem a média±EP.

†Refere-se a «administração FD e CPAP»-«administração MAT e CPAP».

MAT, administração matinal; PAD, pressão arterial diastólica; FD, administração de fim de dia; PAS, pressão arterial sistólica.

resistentes ao tratamento⁵¹ e considerámos que seria improvável beneficiarem da cronoterapia. Excluímos indivíduos idosos (>65 anos de idade), dado a associação entre apneia do sono e hipertensão ser menos clara nesta coorte^{52,53} e era mais provável sofrerem de hipertensão sistólica isolada.⁵⁴ Estas exclusões limitam a capacidade de generalização dos nossos achados. Em segundo lugar, para reduzir a carga sobre os doentes e posteriores abandonos do estudo, realizámos a MPAA de 24 horas, ao passo que alguns estudos cronoterapêuticos anteriores conseguiram utilizar a monitorização da PA durante 48 horas. Contudo, a monitorização de 24 horas é considerada a norma de referência para o diagnóstico de hipertensão⁵⁵ e conseguimos alcançar uma taxa elevada de leituras de PA bem-sucedidas (>85%). Adicionalmente, o único outro estudo cronoterapêutico sobre a AOS que também utilizou a monitorização de 24 horas não determinou um efeito cronoterapêutico positivo.²⁹ Em terceiro lugar, a intervenção com CPAP foi uma fase observacional aberta sem condição de controlo por placebo. Embora isto possa afetar a força dos achados alcançados, a magnitude do efeito anti-hipertensivo com CPAP estava em sintonia com ensaios aleatorizados anteriores.^{7,8} Por fim, embora não tenhamos alcançado o tamanho de amostra pretendido, apesar de apenas por três doentes em falta, os nossos resultados indicam que o estudo apresentava uma potência adequada.

No nosso ensaio, a taxa de não-*dippers* foi acentuadamente inferior à de outros ensaios cronoterapêuticos que demonstraram efeitos cronoterapêuticos impressionantes a favor da administração de fim de dia.²⁰ Embora tal possa explicar a ausência de efeito cronoterapêutico no nosso ensaio, a nossa subanálise dos não-*dippers* (apesar de não apresentar potência suficiente) não conseguiu ainda assim demonstrar qualquer benefício cronoterapêutico.

No que diz respeito às mais-valias do estudo (e por contraste com a fase aberta com CPAP), o ensaio cruzado principal foi o primeiro ensaio cronoterapêutico com anti-hipertensivos a utilizar o controlo por placebo e o primeiro ensaio aleatorizado controlado por placebo com cronoterapia anti-hipertensiva em doentes com AOS. A utilização de placebo neste tipo de ensaio é crucial, dado que se encontra bem estabelecido que os medicamentos placebo conseguem reduzir significativamente a PA.⁵⁶ Uma revisão recente concluiu que o placebo gerava uma redução de 5,92 mm Hg da PAS em 52 ensaios sobre hipertensos não resistentes e uma redução de 8,76 mm Hg em oito ensaios sobre hipertensos resistentes.⁵⁷ A ocultação é indiscutivelmente ainda mais importante num estudo cronoterapêutico, já que os doentes sem ocultação atribuídos à administração noturna poderão esperar um maior benefício, ao

passo que os atribuídos à dose matinal poderão esperar um menor benefício, se estiverem plenamente informados sobre o estudo. Considerando que todos os ensaios aleatorizados sobre cronoterapia para a hipertensão realizados até ao momento não incluíram o controlo por placebo e uma ocultação adequada, a evidência da sua eficácia não é completamente robusta. Outras mais-valias do estudo são uma determinação mais objetiva e fiável dos períodos de sono e vigília, utilizando actigrafia (em vez de nos basearmos completamente em diários relatados pelo doente) e a taxa reduzida de abandonos ao longo do ensaio.

Sabe-se que a população hipertensa com apneia do sono (que representa quase metade de todos os doentes hipertensos⁵⁸) apresenta taxas elevadas de hipertensão noturna e beneficiaria significativamente de uma estratégia simples que visasse diretamente a PA noturna. O nosso ensaio fornece evidências robustas que não corroboram a administração de fim de dia da medicação anti-hipertensiva - pelo menos no caso dos inibidores da ECA. Considerando o efeito anti-hipertensivo documentado relativamente reduzido da CPAP sobre a PA, é essencial maximizar a utilização da farmacoterapia. Sob este ponto de vista, permanece por explorar o efeito cronoterapêutico de outras classes de anti-hipertensivos nesta população, com a integração crucial do placebo. Só então saberemos verdadeiramente se a AOS é uma comorbilidade singular que torna inútil a cronoterapia e/ou se a cronoterapia é uma estratégia útil noutras comorbilidades.

Agradecimentos Os autores agradecem à senhora deputada Kirsty Dodds e ao Dr Philip Cheuk Shing Lee pela ajuda com a execução do julgamento, Sra Frances Clements pelo seu papel como terapeuta CPAP, A / Prof Delwyn Bartlett pela assistência com a análise de actigrafia e ao Gunnar Unger pela criação do banco de dados na internet. Os autores gostariam de expressar a sua gratidão ao Dr. David Joffe e ao Dr. Peter Buchanan pela ajuda com o recrutamento de pacientes. Os autores gostariam igualmente de agradecer aos pacientes pelo seu valioso tempo sem o qual o estudo não teria sido concluído. Yasmina Serinel afirma que todos os que contribuíram significativamente para o trabalho e quem queria ser reconhecido foi listado.

Contribuições CLP, RRG, HA e PAC foram responsáveis pela concepção e design do estudo. YS e a CLP foram responsáveis pela aquisição de dados. YS, BJJ e KHW foram responsáveis pelo tratamento médico dos pacientes no julgamento. YS, KHW e CLP realizaram as análises estatísticas. Todos os autores contribuíram para a interpretação de dados, elaboração e revisão do artigo e aprovação final de artigo.

Financiamento Este estudo foi financiado pelo Australian National Health and Medical Research Council Número do subsídio 632758. O autor correspondente teve acesso total a todos os dados do estudo e teve a responsabilidade final pela decisão de enviar para publicação. Recebemos apoio da empresa farmacêutica Servier, que nos forneceu o medicamento ativo e placebo perindopril usado neste estudo. CLP recebeu um Research Council of Saúde e Pesquisa Médica Career Development Fellowship (# 1061545) e da Sydney Medical School Foundation Chapman Fellowship, que contribuiu para a conclusão deste trabalho. RRG recebeu um Research Council of Saúde e Pesquisa Médica do Conselho Support Scheme, Practitioner Fellowship (# 1022730), que contribuiu para a conclusão deste trabalho. YS recebeu uma bolsa de pós-graduação da Universidade De Sydney para completar este trabalho.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Northern Sydney Human Research Ethics Committee.

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

REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479–82.
- Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012;307:2169–76.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378–84.
- Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014;44:931–41.
- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013;1:61–72.
- Hu X, Fan J, Chen S, et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:215–22.
- Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, et al. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens* 2014;32:1762–73.
- Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011;15:343–56.
- Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954–60.
- Diogo LN, Monteiro EC. The efficacy of antihypertensive drugs in chronic intermittent hypoxia conditions. *Front Physiol* 2014;5:361.
- Thunström E, Manhem K, Rosengren A, et al. Blood pressure response to losartan and CPAP in hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:310–20.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271–7.
- Ifrikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:2341–50, discussion 50.
- Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;175:195–8.
- de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713–19.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–29.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.
- Salles GF, Reboli G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension* 2016;67:693–700.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629–51.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2313–21.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–6.
- Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, et al. Cardiovascular risk of resistant hypertension: dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiol Int* 2013;30:340–52.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–904.
- Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009;32:428–32.
- Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997;112:1253–8.
- Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, et al. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax* 2015;70:1062–9.
- Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31:795–800.
- Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens* 2015;33:393–400.
- Wang D, Wong KK, Dungan GC. The validity of wrist actimetry assessment of sleep with and without sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:450–5.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension* 2007;50:715–22.
- Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S13–19.
- Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–16.
- Litvin AY, Sukmarova ZN, Elifimova EM, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:229–35.
- Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010;28:2161–8.
- Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:412.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:523–38.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633–46.
- Morgan TO, Louis WJ, MacDonald GJ, et al. Antihypertensive efficacy and safety of perindopril in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind multicenter study versus atenolol. *Am J Med* 1992;92:73S–8S.
- Devisaguet JP, Ammoury N, Devisaguet M, et al. Pharmacokinetics of perindopril and its metabolites in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1990;4:175–89.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013;30:280–314.
- Kaur G, Phillips CL, Wong K, et al. Timing of administration: for commonly-prescribed medicines in Australia. *Pharmaceutics* 2016;8, pii: E13.
- Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy. *Trends Mol Med* 2016;22:430–45.
- Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:859–75.
- Kawasaki T, Cugini P, Uezono K, et al. Circadian variations of total renin, active renin, plasma renin activity and plasma aldosterone in clinically healthy young subjects. *Horm Metab Res* 1990;22:636–9.
- Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, et al. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1423–8.
- Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1158–67.
- Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, et al. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. *Chest* 2016;150:495–505.
- Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, et al. Resistant hypertension. *BMJ* 2012;345: e7473.
- Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614–21.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289–95.
- Stokes GS. Management of hypertension in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2009;4:379–89.
- Hodgkinson J, Mant J, Martin U, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ (Clinical Research Ed)* 2011;342: d3621.
- Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, et al. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1449–54.
- Patel HC, Hayward C, Ozdemir BA, et al. Magnitude of blood pressure reduction in the placebo arms of modern hypertension trials: implications for trials of renal denervation. *Hypertension* 2015;65:401–6.
- Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111–15.

BMJ Open Respiratory Research

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

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

Why submit?

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

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



BMJ

Join our online communities:

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

Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

Exposição ocupacional a pesticidas e saúde respiratória: estudo transversal de grande escala em três sistemas de exploração agrícola comercial na Etiópia

Beyene Negatu,^{1,2} Hans Kromhout,¹ Yalemshay Mekonnen,³ Roel Vermeulen¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208924>).

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

²Pesticide Risk Reduction Project-Ethiopia, Federal Ministry of Agriculture, Addis Ababa, Ethiopia

³College of Natural & Computational Sciences, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia

Correspondência para

Beyene Negatu, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht 3584 CM, The Netherlands; b.negatu@uu.nl; beyene.negatu@gmail.com

Recebido a 23 de maio de 2016
Revisto a 19 de outubro de 2016
Aceite a 25 de outubro de 2016
Publicado primeiro online a 22 de novembro de 2016

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209686>

RESUMO

Fundamentação No último decênio, devido à expansão de estufas e explorações agrícolas irrigadas, a utilização de pesticidas na Etiópia aumentou 6-13 vezes, conduzindo a potenciais riscos para a saúde.

Objetivo Investigar se a exposição ocupacional a pesticidas está associada a efeitos na saúde respiratória em produtores e trabalhadores agrícolas de sistemas de exploração comerciais.

Métodos Realizámos duas investigações transversais em que incluímos diferentes sistemas de exploração agrícola. Na primeira investigação, analisámos os sintomas respiratórios de 1104 indivíduos, 601 dos quais estavam ocupacionalmente expostos a pesticidas (i.e. 256 aplicadores de pesticidas, 345 trabalhadores que reentram no campo após a aplicação) e 503 eram indivíduos sem qualquer exposição. Na segunda investigação, realizada 2 anos depois, nas mesmas regiões agrícolas, acrescentou-se a medição da função pulmonar e foi incluído um total de 387 indivíduos de estudo, 206 dos quais estavam ocupacionalmente expostos a pesticidas (142 aplicadores e 64 trabalhadores pós-aplicação) e 180 eram indivíduos sem qualquer exposição.

Resultados Na primeira investigação, observámos riscos acrescidos de tosse crônica e falta de ar (OR=3,15, IC 95 % 1,56 a 6,36 e OR=6,67, IC 95 % 2,60 a 17,58) entre os indivíduos expostos, comparativamente com os indivíduos não expostos. Estes resultados foram corroborados na segunda investigação, em que observámos igualmente reduções do FEV₁ (140 ml), do fluxo expiratório forçado 25%-75% (550 ml/s) e do risco de rácio FEV₁/FVC <0,8 (OR=4,31, IC 95% 2,11 a 8,81) entre os trabalhadores expostos a pesticidas. **Conclusões** Estes achados apontam para um risco acrescido de problemas de saúde respiratórios entre os trabalhadores expostos a pesticidas. Dado que estes efeitos ocorreram em trabalhadores jovens (média de idades 27 anos) e num período de exposição relativamente curto (4 anos), recomenda-se a implementação de medidas rigorosas de saúde ocupacional.

INTRODUÇÃO

A exposição a pesticidas é um dos principais riscos para a saúde ocupacional a que os trabalhadores agrícolas estão sujeitos.¹ A exposição ocupacional a pesticidas pode ocorrer durante a preparação e aplicação de pesticidas e durante a realização de tarefas em campos recentemente pulverizados.² A exposição ocupacional a pesticidas foi associada a diversos efeitos para a saúde, incluindo efeitos na saúde respiratória.³⁻⁸

Estudos, em que se incluíam países de baixo e médio rendimento (PBMR), demonstraram que a

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Os padrões atuais da utilização de pesticidas na agricultura etíope afetam a saúde respiratória dos agricultores e trabalhadores agrícolas, incluindo as trabalhadoras agrícolas e as que trabalham no corte de flores nas estufas?

Que conclusão foi alcançada?

► Observamos associações exposição-resposta entre exposição ocupacional de pesticidas e sintomas respiratórios crônicos e comprometimento da função pulmonar, em duas pesquisas transversais consecutivas.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Foram observados efeitos respiratórios em jovens trabalhadores (média de idades de 27 anos) que recentemente, e por um tempo relativamente curto (em média 4 anos), sofreram uma exposição ocupacional a pesticidas.

exposição ocupacional a pesticidas está associada a sintomas de saúde respiratória e a uma redução dos parâmetros da função pulmonar.⁹⁻¹⁵ Embora a Etiópia tenha adotado uma proclamação sobre o trabalho no sentido minimizar e controlar os riscos em contextos ocupacionais,¹⁶ estudos anteriores demonstraram prevalências mais elevadas de sintomas respiratórios^{17,18} e reduções da função respiratória^{19,20} em indivíduos com exposição ocupacional a pesticidas.

Embora estes estudos apontem para uma possível associação entre a exposição a pesticidas e a saúde respiratória, na sua maioria incidiram sobre aplicadores (homens) em sistemas de exploração agrícola clássicos, como as grandes explorações abertas (GEA), com exceção de Hanssen *et al*,¹⁸ que estudaram a recém-criada indústria da flor de corte na Etiópia. Recentemente, devido a expansões de novos sistemas de exploração agrícola, como as grandes estufas (GE) e as pequenas explorações agrícolas irrigadas (PEI), observa-se um aumento acentuado da intensidade de utilização de pesticidas (6-13 vezes).²¹ Apesar de se registar uma diferença no tipo e na intensidade de utilização de pesticidas entre diferentes sistemas de exploração agrícola na Etiópia, os organofosforados (ex. clorpirifos) são a classe de pesticidas mais intensivamente utilizada. Foi também relatado o

Para citar: Negatu B, Kromhout H, Mekonnen Y, *et al*. Thorax 2017; 72:522-529.

uso intensivo de organoclorados (ex. diclorodifeniltricloroetano [DDT]) e fosfonglicina (ex. glifosato) na Etiópia.^{19,21} Além do mais, foram relatadas entre os produtores e os trabalhadores agrícolas etiopes deficiências nos conhecimentos sobre pesticidas, na atitude e nas práticas.²¹ Uma vez que os trabalhadores são relativamente jovens e estão a aumentar rapidamente nestes novos sistemas agrícolas, é pertinente monitorizar o seu estado de saúde. Não existe atualmente nenhum estudo na Etiópia que tenha analisado a saúde respiratória, incluindo medições objetivas da função pulmonar, tanto dos aplicadores como dos trabalhadores pós-aplicação nestes novos sistemas agrícolas em expansão.

Neste estudo, pretendemos analisar se a exposição ocupacional a pesticidas está associada a sintomas respiratórios e a défices da função pulmonar em aplicadores e trabalhadores pós-aplicação selecionados de três sistemas de exploração agrícola comerciais da Etiópia.

MÉTODOS

Área e população do estudo

O estudo foi realizado na zona central da Etiópia, onde existem abundantes recursos hidrológicos dos lagos do vale do Rift do rio Awash para os três sistemas de exploração agrícola (GE, GEA e PEI) (Figura 1). Estas explorações agrícolas comerciais utilizam quantidades significativas de pesticidas para produzir culturas hortícolas; rosas e cortes em GE, vegetais, fruta e algodão em GEA e vegetais em PEI.

O estudo incluiu duas investigações transversais realizadas na mesma área de estudo e nas mesmas explorações agrícolas. A primeira investigação (2012) centrou-se nos sintomas respiratórios, ao passo que a segunda (2014) ampliou a primeira, centrando-se tanto nos sintomas respiratórios como em parâmetros de função pulmonar. Em ambas as investigações, a participação foi voluntária. Na primeira investigação, obteve-se o consentimento oral e a participação foi em regime de anonimato. Na segunda investigação, obteve-se o consentimento por escrito.

Na primeira investigação, foi selecionado um total de 1104 indivíduos. Dos 1104 indivíduos selecionados, 601 estavam ocupacionalmente expostos a pesticidas (pelo menos há um ano) e os restantes 503 eram trabalhadores agrícolas que não haviam sido expostos, selecionados em zonas cultura pluvial /de agricultura de subsistência (em que não são utilizados pesticidas por motivos económicos; n=408) e trabalhadores administrativos de GEA (n=95). Dos 601 indivíduos expostos, 256 eram aplicadores e 345

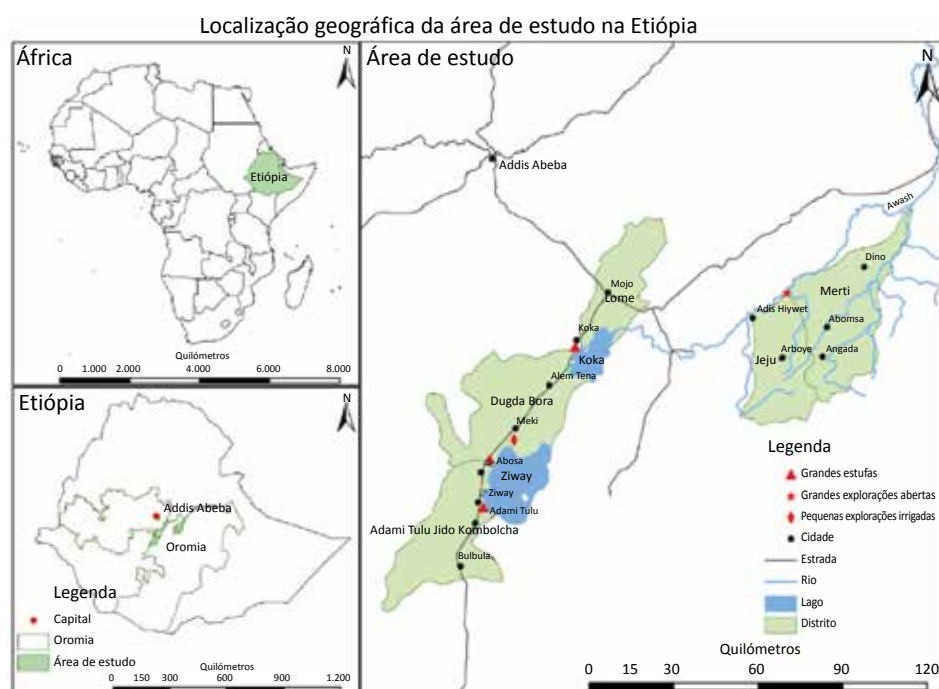
eram trabalhadores pós-aplicação. Os indivíduos não expostos residiam na mesma área geográfica que os indivíduos expostos (Figura 1). Os aplicadores foram definidos como trabalhadores diretamente envolvidos nas atividades de aplicação de pesticidas (i.e. misturadores/carregadores de pesticidas, pulverizadores de pesticidas e supervisores da aplicação), ao passo que os trabalhadores pós-aplicação foram definidos como trabalhadores que acedem aos campos após o seu tratamento com pesticidas ou que manuseiam as colheitas (ex. segadores).

Na primeira investigação, visámos incluir todos os aplicadores e um subconjunto selecionado aleatoriamente dos trabalhadores pós-aplicação de cada um dos sistemas de exploração agrícola. O método de amostragem aleatória dos trabalhadores pós-aplicação diferia ligeiramente entre sistemas de exploração, devido a diferenças nas práticas de trabalho. Regra geral, nas PEI há pelo menos um produtor ou trabalhador agrícola (normalmente um aplicador) e, nos dias de colheita, estão presentes vários trabalhadores pós-aplicação. No caso das GE e das GEA, há normalmente uma equipa de aplicadores e muitos trabalhadores pós-aplicação. Devido ao grande número de trabalhadores pós-aplicação em GE e GEA, estes foram selecionados aleatoriamente.

O recrutamento dos trabalhadores agrícolas em PEI fez-se mediante a seleção aleatória de cinco cooperativas agrícolas primárias da União de Horticultores e Fruticultores Meki-Batu. Visitou-se a exploração de cada membro das cooperativas primárias selecionadas e os aplicadores e trabalhadores pós-aplicação presentes foram convidados a participar. No caso das GEA, foram selecionadas aleatoriamente quatro de nove unidades de duas grandes explorações: Merti-jeju (quatro unidades) e Nuraera (cinco unidades), que estão sob a alçada da *Upper Awash Agroindustry Enterprise*. Os aplicadores e os trabalhadores pós-aplicação presentes foram convidados a participar. No caso das GE, duas explorações foram selecionadas aleatoriamente de dois agrupamentos da área de estudo. Todos os aplicadores e trabalhadores pós-aplicação selecionados aleatoriamente (com uma proporção de amostragem de cerca de 10%) foram convidados a participar. Os indivíduos não expostos foram selecionados aleatoriamente de seis subdistritos agrícolas de cultura pluvial, três de cada um dos dois distritos da área de estudo. Nas GEA, os funcionários administrativos não expostos foram selecionados com base na lista de pessoal recebida da exploração.

A segunda investigação foi levada a cabo 2 anos depois da primeira, na mesma área de estudo e em explorações agrícolas

Figura 1 Mapa de localização da área de estudo.



e sistemas de agrícolas selecionados, mas centrou-se nos aplicadores em todos os três sistemas agrícolas e em trabalhadores pós-aplicação nas GE. Incluiu-se um total de 387 indivíduos, 206 dos quais estavam expostos (142 aplicadores e 64 trabalhadores pós-aplicação) e 180 eram indivíduos sem qualquer exposição.

Seguiram-se procedimentos de seleção similares aos da primeira investigação, nas populações com e sem exposição. Contudo, das cinco cooperativas primárias anteriormente selecionadas em PEI foram incluídas apenas duas e foram incluídos dois subdistritos dos seis da primeira investigação de indivíduos sem exposição. À semelhança da primeira investigação, os indivíduos sem exposição residiam na mesma área geográfica que os indivíduos expostos. Em ambas as investigações, os participantes foram identificados e abordados em consulta com ou através das cooperativas agrícolas e dos gestores agrícolas, no caso dos trabalhadores expostos, e com profissionais de saúde e de extensão agrícola, no caso dos produtores de culturas pluviais não expostos. Em todas as seleções aleatórias de explorações agrícolas ou participantes, foram gerados números aleatórios e atribuídos a uma lista alfabética.

Recolha de dados

Na primeira investigação, utilizou-se um questionário estruturado (ver material suplementar *online* 1) para obter dados sobre exposição a pesticidas, sintomas respiratórios e fatores sociodemográficos e de estilo de vida. Os sintomas respiratórios foram avaliados com um questionário normalizado baseado no *British Medical Research Council*, o qual tinha sido anteriormente utilizado na Etiópia.²⁰ O questionário foi traduzido para amárico (língua oficial da Etiópia) e retrovertido para inglês para verificação de consistência; foi submetido a uma fase-piloto com 32 trabalhadores agrícolas e, por fim, foi administrado por dois técnicos de recolha de dados qualificados.

Na segunda investigação, utilizou-se o mesmo questionário, acrescentando sintomas atópicos, bem como medições de peso e altura. Realizámos igualmente testes à função pulmonar utilizando espirómetro *Easy One model* 2001. Foram considerados os parâmetros espirométricos FVC, FEV₁, rácio FEV₁/FVC e fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da capacidade vital (FEF 25%-75%). Os testes foram realizados em posição sentada e repetidos até se obter três manobras bem conseguidas. O questionário e os testes à função pulmonar foram efetuados por técnicos de recolha de dados qualificados.

A análise manual dos dados espirométricos foi realizada por um técnico de função pulmonar certificado. Com base nos testes submetidos a garantia de qualidade, manteve-se na análise final a tentativa com a soma máxima de FVC e FEV₁, conforme recomendado pela Equipa Conjunta da Sociedade Europeia Respiratória e da Sociedade Torácica Americana.²² Este procedimento levou que 320 (89%) dos 360 indivíduos investigados

tenham sido mantidos nas análises (160 [85%] e 160 [93%]) entre os indivíduos expostos e não expostos, respetivamente.

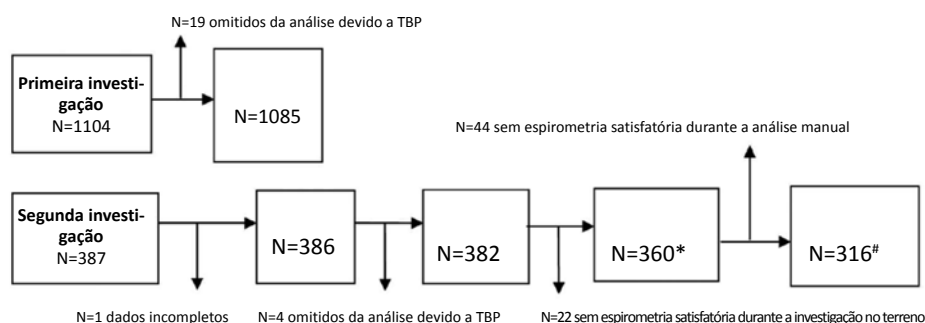
Avaliação da exposição a pesticidas

Fez-se uma avaliação qualitativa e semiquantitativa da exposição a pesticidas, conforme anteriormente descrito por Negatu *et al.*²³ A avaliação das exposições baseou-se em estimativas de exposição obtidas de algoritmos de exposição desenvolvidos em separado para os aplicadores e os trabalhadores pós-aplicação. Resumidamente, o algoritmo para estimar a exposição cumulativa dos aplicadores foi adaptado do estudo sobre saúde agrícola²⁴ e incluía fatores modificadores da exposição que refletem (I) a intensidade de exposição (ex. intensidade do uso de pesticidas), (II) a proteção contra a exposição (ex. equipamento de proteção individual) e (III) o período de exposição (ex. anos de aplicação). O algoritmo utilizado para estimar a exposição cumulativa em trabalhadores pós-aplicação inclui (I) a classificação de intensidade de exposição na reentrada (com base na descrição de funções e no sistema agrícola), (II) a proteção contra a exposição e (III) o período de exposição. Estimámos igualmente a intensidade da exposição diária, tanto de aplicadores como trabalhadores pós-aplicação.

Análise dos dados

Os dados recolhidos no terreno foram inseridos com *Epi Data* V.3 e analisados com *Stata/SE* V.12.00. Utilizou-se o teste t de Student e o teste exato de Fisher para analisar diferenças entre indivíduos expostos e não expostos. Foram selecionados *a priori* potenciais fatores confundidores, que se sabe ou suspeita terem efeitos sobre a saúde respiratória; fatores sociodemográficos (ex. rendimento), fatores de estilo de vida (ex. tabagismo) e doenças anteriores (ex. TB pulmonar). Os potenciais fatores confundidores que alteravam $\geq 10\%$ as associações entre a exposição a pesticidas e a saúde respiratória (sintomas respiratórios e função pulmonar) foram incluídos no modelo de regressão (logística) multivariada final (i.e. sexo [se relevante], idade, índice de massa corporal [IMC] [segunda investigação], estado tabágico, pneumonia anterior e rendimento, estado civil e estado de mastigação de *khat*). Foram excluídos das análises os dados de 19 (2%) indivíduos da primeira investigação e quatro (1%) indivíduos da segunda investigação, com antecedentes de TB pulmonar (Figura 2). Em todas as análises, utilizaram-se indivíduos não expostos como grupo de referência, estratificados por sexo (i.e. homens não expostos, no caso dos aplicadores, e homens trabalhadores pós-aplicação, nos respetivos modelos, e mulheres não expostas para as mulheres trabalhadoras pós-aplicação). Nas análises com estimativas de exposição semiquantitativas, os indivíduos expostos foram classificados em dois grupos, com base na mediana das estimativas de exposição cumulativa e diária. Utilizámos na análise um valor de corte para o rácio FEV₁/FVC de $<0,8$, dado que o rácio clíni-

Figura 2 Fluxo do número de participantes da primeira e segunda investigação do estudo sobre saúde respiratória em produtores e trabalhadores agrícolas de três sistemas de exploração agrícola comerciais na Etiópia. TBP, tuberculose pulmonar.



* Foram incluídos apenas dados de indivíduos com uma manobra satisfatória (graus de qualidade de A a C), com base em mensagens automáticas de controlo de qualidade do espirómetro *Easy One model* 2001. # A análise manual foi efetuada por um técnico de função pulmonar certificado, conforme recomendado pela Equipa Conjunta Recente da Sociedade Europeia Respiratória (ERS, *European Respiratory Society*) e da Sociedade Torácica Americana (ATS, *American Thoracic Society*).

camente mais aceite de $FEV_1/FVC < 0,7$ nesta população jovem (média 27 anos) é baixo, dando assim origem a uma reduzida potência estatística. Contudo, análises exploratórias com um $FEV_1/FVC < 0,7$ originaram efeitos similares, embora se tenham estimado riscos imprecisos. Realizaram-se verificações de suposições para modelos de regressão logística (i.e., testes de desviância, χ^2 de Pearson e Hosmer-Lemeshow). Em todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Fatores sociodemográficos e de estilo de vida

As características da população do estudo em cada uma das investigações são apresentadas no Quadro 1. Os participantes eram relativamente jovens, com uma média de idades de $27,7 \pm 6,33$ (DP) anos e $26,7 \pm 6,47$ (DP) anos, apresentando uma baixa prevalência de tabagismo (4,6% e 5,5%) nas primeira e segunda investigações, respetivamente. Os indivíduos expostos trabalhavam em média há 4,4 anos e 3,4 anos com pesticidas na primeira e na segunda investigação, respetivamente. Os rendimentos e a mastigação de *khat* eram superiores nos indivíduos não expostos, ao passo que os antecedentes de consumo de álcool eram superiores nos indivíduos expostos, na segunda investigação.

Os aplicadores da segunda investigação tinham valores estimados de exposição cumulativa e diária a pesticidas superiores aos dos aplicadores da primeira investigação. De igual modo, os trabalhadores pós-aplicação da segunda investigação tinham

valores estimados de exposição cumulativa e diária a pesticidas superiores aos dos trabalhadores pós-aplicação da primeira investigação. Esta diferença manteve-se quando se considerou apenas os *scores* das GE para os trabalhadores pós-aplicação, já que os trabalhadores pós-aplicação da segunda investigação eram apenas de GE.

Sintomas respiratórios

Geralmente, na segunda investigação foi relatada uma prevalência mais elevada de sintomas respiratórios entre indivíduos expostos e não expostos do que na primeira investigação (Quadro 2). Os sintomas respiratórios foram mais prevalentes nos indivíduos expostos do que nos não expostos, em ambas as investigações, mas só alcançaram significância estatística no caso da tosse crónica e da falta de ar (Quadro 2). A regressão logística múltipla indicou diferenças significativas entre os indivíduos expostos e não expostos no que toca aos sintomas respiratórios de tosse crónica (OR=3,15, IC 95 % 1,56 a 6,36 e OR=5,76, IC 95 % 1,90 a 17,42) e falta de ar (OR=6,67, IC 95 % 2,60 a 17,58 e OR=4,09, IC 95 % 2,12 a 7,90) tanto na primeira como a segunda investigação, respetivamente (Quadro 3).

Nas análises da relação exposição/exposição baseadas na mediana da exposição, a distribuição revelou associações exposição/resposta para a tosse crónica e a falta de ar nos homens aplicadores e nas mulheres e homens trabalhadores pós-aplicação, em ambas as investigações (exceto homens trabalhadores pós-aplicação na primeira investigação para falta de ar e mulheres

Quadro 1 Características sociodemográficas por investigação e estado de exposição

Variáveis de estudo	Primeira investigação (2012)					Segunda investigação (2014)				
	Expostos (n=588)		Não expostos (n=497)		Valor de p	Expostos (205)		Não expostos (177)		Valor de p
	Número	Porcentagem	Número	Porcentagem		Número	Porcentagem	Número	Porcentagem	
Sexo										
Masculino	318	54,08	250	50,30	0,21	142	69,27	112	63,28	0,22
Feminino	270	45,92	247	49,70		63	30,73	65	36,72	
Nível educativo										
Sem educação formal	35	5,95	48	9,66	<0,05***	16	7,81	19	10,73	<0,05*
Ano de escolaridade 1-6	274	46,60	297	59,76		83	40,49	46	25,99	
Ano de escolaridade 7-8	155	26,36	95	19,11		46	22,44	55	31,07	
Ano de escolaridade 9-12	118	20,07	49	9,86		58	28,29	51	28,81	
Diploma intermédio	6	1,02	6	1,21		2	0,98	5	2,82	
Licenciatura	-		2	0,40		-		1	0,56	
Estado civil										
Casado	330	56,12	360	72,43	<0,05***	104	50,73	110	62,15	<0,05*
Divorciado	28	4,76	12	2,41		7	3,41	-		
Viúvo	12	2,04	6	1,21		5	2,44	1	0,56	
Solteiro	218	37,07	119	23,94		89	43,41	66	37,29	
Consumo de álcool	360	61,22	289	58,15	0,30	159	63,86	90	36,14	<0,5***
Tabagismo	32	5,44	18	3,62	0,15	10	4,88	11	6,21	0,32
Mastigação de <i>khat</i>	63	10,71	65	13,08	0,23	31	15,12	49	27,68	<0,05**
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	27,39	6,58	27,97	6,01	0,13	26,59	6,47	26,92	7,04	0,63
Homens										
Altura (metros)	-		-		-	1,70	0,07	1,71	0,06	0,25
IMC	-		-		-	21,45	2,80	20,90	2,57	0,15
Mulheres										
Altura (metros)	-		-		-	1,56	0,06	1,58	0,06	0,12
IMC	-		-		-	21,94	2,39	21,25	2,38	0,13
Rendimento mensal (Birr)	1025,48	574,33	968,68	548,88	0,10	1167,67	592,12	1330,01	742,61	<0,05*
Período de exposição a pesticidas (anos)	4,43	3,49	-		-	3,41	2,49	-		-
Exposição cumulativa (UE)			-		-			-		-
Aplicadores (n=250)	7680,00	12708,53				11722,21	15369,84			
Trabalhadores pós-aplicação (n=338)	22593,70	28809,58				28384,47	24973,10			
Exposição diária (UE)			-		-			-		-
Aplicadores (n=142)	18,99	13,41				21,96	12,46			
Trabalhadores pós-aplicação (n=63)	21,14	19,42				29,18	18,20			

† *Khat* é um arbusto de folha persistente da África oriental e da Arábia; as suas folhas têm propriedades narcóticas.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

IMC, índice de massa corporal; UE, unidades de exposição.

trabalhadores pós-aplicação na segunda investigação para tosse crónica) e as OR do grupo com a maior exposição, para homens aplicadores na primeira investigação (tosse crónica [OR=8,14]); mulheres trabalhadoras pós-aplicação (tosse crónica [OR=3,02] e falta de ar [OR=7,86]); e homens trabalhadores pós-aplicação (tosse crónica [OR=21,24]). Na segunda investigação, os resultados foram essencialmente similares com os homens aplicadores (tosse crónica [OR=13,15] e falta de ar [OR=6,63]); e mulheres trabalhadoras pós-aplicação (falta de ar [OR=6,51]). Adicionalmente, observou-se um efeito na sibilância entre os homens aplicadores, na segunda investigação (sibilância [OR=4,65]). As análises que utilizaram a exposição diária originaram observações similares, embora um pouco menos robustas (ver material suplementar *online* 2).

Medições da função pulmonar

Como mostra o Quadro 2, observou-se uma diferença significativa entre os indivíduos expostos e não expostos a pesticidas, no que toca aos valores médios dos parâmetros respiratórios, com exceção da FVC. De igual modo, a prevalência de um rácio $FEV_1/FVC < 0,8$ foi superior nos indivíduos expostos face aos não expostos. Após o controlo para potenciais confundidores, a exposição a pesticidas foi associada a parâmetros respiratórios reduzidos, exceto FVC (i.e. FEV_1 (l) $\beta = -0,14$ [IC 95 % $-0,25$ a $-0,03$] e FEF 25 %-75 % [L/s] $\beta = -0,55$ [IC 95 % $-0,80$ a $-0,31$]) e a uma OR significativamente aumentada para o rácio $FEV_1/FVC (< 0,8)$ de 4,31 (IC 95 % 2,11 a 8,81) (Quadro 4).

As análises com exposição cumulativa entre os indivíduos expostos acima e abaixo da mediana demonstraram exposição/resposta para o rácio FEV_1/FVC ratio ($< 0,8$) com uma OR no grupo de exposição elevada de 8,49 (IC 95 % 2,93 a 24,67), entre os aplicadores. Análises similares utilizando o valor mediano da exposição diária revelaram efeitos comparáveis, embora algo mais robustos do que os da exposição cumulativa (Quadro 4).

As análises de sensibilidade utilizando o rácio FEV_1/FVC como variável contínua produziram resultados similares. A correção das análises respiratórias quanto a altura e peso como indicadores separados, em vez do IMC, não alteraram materialmente os resultados (ver quadros suplementares *online* S3 e S4).

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a associação entre a exposição ocupacional a pesticidas e sintomas respiratórios e parâmetros de função pulmonar, através de uma avaliação pormenorizada da exposição ocupacional a pesticidas no setor agrícola da Etiópia, que tem conhecido recentemente uma intensificação. O resultado aponta para associações exposição/resposta significativas entre a exposição ocupacional a pesticidas e sintomas respiratórios e uma mais reduzida função pulmonar. Dado que estes resultados foram observados em duas investigações consecutivas, estas conclusões vêm reforçar a ideia de que a exposição a pesticidas nestas circunstâncias está relacionada com uma deterioração da saúde pulmonar. Há a destacar que estes efeitos na saúde pulmonar ocorreram em indivíduos jovens (média de 27 anos de idade) que trabalhavam há relativamente pouco tempo (em média 4 anos).

O nosso estudo é o maior realizado até à data na África subsaariana e incidiu tanto sobre os sintomas respiratórios autorrelatados como em medições objetivas da função pulmonar. Além da grande dimensão do estudo, realizámos uma avaliação semiquantitativa pormenorizada da exposição, o que permitiu a realização de análises da relação exposição/resposta. O estudo apresentava contudo algumas limitações. Em primeiro lugar, a ausência de dados específicos sobre os pesticidas é a principal limitação do nosso estudo. As outras limitações são: devido à participação anónima na primeira investigação, não nos foi possível determinar se existia sobreposição nos grupos de trabalhadores das duas investigações. Contudo, dado que selecionámos uma subpopulação aleatória de trabalhadores destes sistemas de exploração, e dado que os trabalhadores permanecem geralmente pouco tempo nestas explorações,^{20,25} contamos que seja reduzida a sobreposição entre as duas investigações, que tiveram lugar com 2 anos de intervalo. Dado que as duas investigações eram transversais, há potencial para um enviesamento na «seleção pelos profissionais de saúde». Não conhecemos a extensão deste problema, mas, se estivesse presente, teria dado origem a uma subestimativa dos efeitos descritos no estudo. Outra limitação foi o facto de termos observado uma prevalência de sintomas respiratórios significativamente superior na segunda investigação, comparativamente com a primeira. Esta diferença estava presente nos grupos de

Quadro 2 Prevalência de sintomas respiratórios e parâmetros de função pulmonar por investigação, estado de exposição e tarefas desempenhadas

Sintomas respiratórios	Primeira investigação (2012)					Segunda investigação (2014)				
	Expostos (n=588)		Não expostos (n=497)		Valor de p	Expostos (205)		Não expostos (177)		Valor de p
	n	Porcentagem	n	Porcentagem		n	Porcentagem	n	Porcentagem	
Tosse crónica	36	6,0	12	2,40	<0,05**	26	12,60	7	3,90	<0,05**
Expetoração crónica	9	1,5	4	1,00	0,28	12	5,80	4	2,20	0,07
Sibilância	13	2,2	5	1,00	0,13	26	12,60	15	8,30	0,17
Falta de ar	35	5,8	7	1,40	<0,05***	58	28,20	22	12,20	<0,05**
Função pulmonar (homens)	Aplicadores expostos (n=103)†					Não expostos (n=102)†				
	Média	DP	Média	DP	-	Média	DP	Média	DP	Valor de P
	FVC (l)	-	-	-	-	4,25	0,63	4,31	0,59	0,47
	FEV_1 (l)	-	-	-	-	3,51	0,56	3,67	0,50	<0,05*
	FEF 25 %-75 % (l/s)	-	-	-	-	3,94	1,26	4,52	1,17	<0,05***
Função pulmonar (mulheres)	Trabalhadores pós-aplicação expostos (n=56)					Não expostos (n=55)				
	n	Porcentagem	n	Porcentagem	-	n	Porcentagem	n	Porcentagem	-
	FVC (l)	-	-	-	-	3,15	0,49	3,27	0,43	0,22
	FEV_1 (l)	-	-	-	-	2,63	0,45	2,79	0,37	<0,05*
	FEF 25 %-75 % (l/s)	-	-	-	-	3,06	0,89	3,56	0,89	<0,05**
FEF, fluxo expiratório forçado (forced expiratory flow).	Trabalhadores pós-aplicação expostos (n=56)					Não expostos (n=55)				
	n	Porcentagem	n	Porcentagem	-	n	Porcentagem	n	Porcentagem	-
$FEV_1/FVC < 0,8$	-	-	-	-	-	16	25,81	8	13,33	0,10

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

†Foram incluídos nas análises menos indivíduos para a função pulmonar do que para os sintomas pulmonares na fase 2, devido a um rigoroso controlo de qualidade dos dados espirométricos.

FEF, fluxo expiratório forçado (forced expiratory flow).

Quadro 3 OR ajustada† para sintomas respiratórios entre todos os trabalhadores expostos, homens aplicadores, e homens e mulheres trabalhadores pós-aplicação, por exposição a pesticidas cumulativa estimada

Sintomas respiratórios	Tosse crônica OR (IC 95 %)	Expetoração crônica OR (IC 95 %)	Sibilância OR (IC 95 %)	Falta de ar OR (IC 95 %)
Primeira investigação				
Exposição a pesticidas				
Não expostos (n=497)	1,00	1,00	1,00	1,00
Expostos (n=588)	3,15** (1,56 a 6,36)	2,02 (0,58 a 7,01)	3,16 (0,96 a 10,47)	6,67*** (2,60 a 17,58)
Aplicadores homens				
Não expostos (n=250)	1,00	-	-	1,00
<Mediana (n=126)	6,16* (1,24 a 32,89)	-	-	22,38** (3,86 a 129,47)
≥Mediana (n=124)	8,14* (1,59 a 41,42)	-	-	12,95** (2,54 a 65,86)
Trabalhadores pós-aplicação mulheres				
Não expostos (n=247)	1,00	1,00	1,00	1,00
<Mediana (n=132)	1,54 (0,46 a 5,18)	1,42 (0,22 a 9,25)	1,16 (0,17 a 7,58)	2,12 (0,41 a 10,85)
≥Mediana (n=138)	3,02* (1,06 a 8,58)	0,57 (0,06 a 6,00)	1,96 (0,39 a 9,77)	7,86** (2,10 a 29,45)
Trabalhadores pós-aplicação homens				
Não expostos (n=250)	1,00	-	-	-
<Mediana (n=35)	10,16* (1,20 a 85,89)	-	-	-
≥Mediana (n=33)	21,24** (3,78 a 119,16)	-	-	-
Segunda investigação				
Exposição a pesticidas				
Não expostos (n=177)	1,00	1,00	1,00	1,00
Expostos (n=205)	5,76** (1,90 a 17,42)	2,98 (0,76 a 11,58)	1,75 (0,81 a 3,78)	4,09*** (2,12 a 7,90)
Aplicadores homens				
Não expostos (n=112)	1,00	1,00	1,00	1,00
<Mediana (n=71)	6,69* (1,03 a 43,48)	4,80 (0,61 a 38,13)	1,97 (0,48 a 8,01)	2,61 (0,88 a 7,69)
≥Mediana (n=71)	13,15** (2,90 a 59,53)	4,67 (0,88 a 24,73)	4,65* (1,55 a 13,91)	6,62*** (2,09 a 16,94)
Trabalhadores pós-aplicação mulheres				
Não expostos (n=65)	1,00	1,00	1,00	1,00
<Mediana (n=31)	6,90 (0,70 a 67,70)	0,98 (0,04 a 26,29)	1,05 (0,19 a 5,72)	6,23* (1,50 a 25,73)
≥Mediana (n=31)	3,00 (0,31 a 29,00)	to	0,68 (0,11 a 4,22)	6,51** (1,70 a 24,82)

(-) Não foi estimada a OR devido a incerteza na probabilidade máxima, devido ao número reduzido de observações.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; a negrito.

†As OR foram ajustadas quanto ao sexo (se relevante), idade, estado tabágico, antecedentes de pneumonia, rendimentos e estado civil e de mastigação de *khat*.

indivíduos expostos e não expostos, o que sugere diferenças na determinação e no relato entre as duas investigações. Dado que as duas investigações incluíam a mesma população de origem e foram realizadas na mesma época do ano, e dado que o período entre as duas investigações foi de apenas 2 anos, é improvável que a prevalência subjacente destes sintomas na população se tenha alterado significativamente. Uma vez que mantivemos um questionário semelhante nas duas investigações, o motivo mais plausível é que uma diferença nos entrevistadores qualificados e no grau de familiaridade com os instrumentos tenha conduzido a estas diferenças.

Hanssen *et al*¹⁸ relataram prevalências de 43,7% e 70,2% para a tosse crônica e a falta de ar entre os trabalhadores agrícolas da Etiópia. Estas prevalências eram mais semelhantes às observadas na segunda investigação, o que sugere possivelmente que o relato de situações de doença foi mais completo na segunda investigação. Se se confirmar que as prevalências na primeira investigação estavam subdeterminadas, tal limitaria essencialmente a comparação direta das prevalências entre as duas investigações, mas não enviesaria necessariamente as estimativas de risco intrainvestigação, desde que a subdeterminação tenha sido independente do estado de exposição. Parece ser este o caso do nosso estudo, já que a diferença de prevalência observada entre as duas investigações foi igual nos grupos com e sem exposição.

Relatamos uma prevalência de sintomas respiratórios mais elevada em indivíduos expostos face aos não expostos. Este efeito foi observado em ambas as investigações e apresentou uma relação exposição/resposta significativa para tosse crônica e falta de ar. Esta constatação é similar à de estudos que relataram sintomas respiratórios noutros PBMR.^{9 10 26-29} Um estudo realizado em GE na Etiópia relatou um risco elevado similar para sintomas respiratórios entre os cortadores e os mondadores, comparativamente com outros trabalhadores agrícolas não expostos (compressão e enfeixamento) (i.e. OR de 2,2 [IC 95% 1,0 a 5,1] e 1,8 [IC 95 %

0,9 a 3,8]) para tosse crônica e falta de ar, respetivamente.¹ Estes riscos são inferiores aos riscos observados no nosso estudo o que se poderá explicar pelo facto de os trabalhadores de referência nas áreas de compressão e enfeixamento poderem ainda ter potencial de exposição a pesticidas, conforme indica o algoritmo que desenvolvemos anteriormente para os trabalhadores pós-aplicação,²³ e pelo facto de, no nosso estudo, se terem observado riscos elevados de sintomas respiratórios entre estes trabalhadores.

A redução do FEF 25 %-75 % com a exposição no nosso estudo está em sintonia com estudos anteriores realizados em Espanha¹¹ e na Holanda.³⁰ O FEF 25 %-75 % é um indicador sensível de obstrução das pequenas vias aéreas dos pulmões,³¹ o que sublinha a limitação distal do fluxo aéreo com a exposição a pesticidas. À semelhança de estudos anteriores em GEA na Etiópia,^{19 20} demonstramos uma redução significativa do FEV₁ em indivíduos expostos a pesticidas, comparativamente com controlos não expostos.

Um estudo sobre trabalhadores agrícolas na Coreia indicou uma relação exposição/resposta entre o risco de defeitos restritivos da ventilação e a duração da aplicação de paraquato.³² Este achado é comparável ao nosso resultado de uma tendência de relação exposição/resposta entre a exposição cumulativa e o risco de FEV₁/FVC <0,8, embora o efeito observado no grupo de exposição elevada seja superior ao observado no estudo coreano (i.e. OR de 8,48 e 1,89, respetivamente). Além disso, um estudo realizado na Holanda indicou uma associação da exposição ocupacional a pesticidas com a redução do FEV₁ de uma forma dependente da exposição.³³ Uma vez mais, os efeitos observados no nosso estudo revelaram efeitos mais fortes do que os relatados no estudo holandês, com uma redução de 210 ml do FEV₁ no grupo de exposição elevada, comparativamente com 94 ml no estudo holandês.

Apesar de existir uma diferença de metodologia se compararmos a redução do FEV₁ devido a exposição a pesticidas (i.e. 140 ml) no nosso estudo com uma estimativa normalizada de perda da função pulmonar devido ao fumo de cigarros (i.e. 12,6 ml/ano e

Quadro 4 Intensidade cumulativa e diária de exposição a pesticidas entre todos os trabalhadores expostos, mulheres aplicadoras e mulheres trabalhadoras pós-aplicação (os efeitos são apresentados sob a forma de variação nos parâmetros contínuos de função pulmonar (β)† e como OR† para as variáveis dicotômicas)

Parâmetros respiratórios	FVC (l) β (IC 95 %)	FEV ₁ (l) β (IC 95 %)	FEV ₁ /FVC < 0,8 OR (IC 95 %)	FEF 25 %-75 % (l/s) β (IC 95 %)
Exposição cumulativa				
Estado de exposição				
Não expostos (n=157)	1,00	1,00	1,00	1,00
Expostos (n=159)	-0,05 (-0,18 a 0,07)	-0,14** (-0,25 a 0-0,03)	4,31*** (2,11 a 8,81)	-0,55*** (-0,80 a -0,31)
Aplicadores homens				
Não expostos (n=102)	1,00	1,00	1,00	1,00
<Mediana (n=46)	-0,04 (-0,28 a 0,20)	-0,19 (-0,39 a 0,02)	8,36** (2,36 a 29,60)	-0,71** (-1,17 a -0,24)
≥Mediana (n=57)	-0,06 (-0,26 a 0,15)	-0,15 (-0,35 a 0,06)	8,49*** (2,93 a 24,67)	-0,58** (-0,98 a -0,19)
Trabalhadores pós-aplicação mulheres				
Não expostos (n=55)	1,00	1,00	1,00	
<Mediana (n=29)	-0,01 (-0,24 a 0,23)	-0,08 (-0,29 a 0,13)	2,63 (0,65 a 10,68)	-0,56* (-1,00 a -0,13)
≥Mediana (n=27)	-0,12 (-0,36 a 0,11)	-0,15 (-0,35 a 0,06)	1,55 (0,41 a 5,88)	-0,39 (-0,81 a 0,04)
Exposição diária				
Aplicadores homens				
Não expostos (n=102)	1,00	1,00	1,00	1,00
<Mediana (n=46)	0,01 (-0,21 a 0,22)	-0,11 (-0,30 a 0,07)	7,64*** (2,50 a 23,34)	-0,59** (-1,00 a -0,17)
≥Mediana (n=57)	-0,10 (-0,32 a 0,10)	-0,21** (-0,39 a -0,03)	9,34*** (3,06 a 28,56)	-0,69** (-1,09 a -0,27)
Trabalhadores pós-aplicação mulheres				
Não expostos (n=55)	1,00	1,00	1,00	
<Mediana (n=29)	-0,02 (-0,21 a 0,22)	-0,07 (-0,27 a 0,13)	1,49 (0,38 a 5,77)	-0,45* (-0,87 a -0,02)
≥Mediana (n=27)	-0,10 (-0,32 a 0,11)	-0,16 (-0,37 a 0,05)	2,52 (0,68 a 9,36)	-0,50* (-0,94 a -0,06)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; a negrito.

†Os valores (β) e as OR foram ajustados quanto ao sexo (se relevante), idade, índice de massa corporal, estado tabágico, antecedentes de pneumonia, rendimentos e estado civil e de mastigação de *khat*. FEF, fluxo expiratório forçado (*forced expiratory flow*).

7,2 ml/ano a fumar um maço de cigarros diariamente, durante um ano, respetivamente, em homens e mulheres),³⁴ o efeito observado é comparável ao efeito causado ao fumar um maço de cigarros por dia, continuamente, durante 11 anos e 19 anos, nos homens e nas mulheres, respetivamente.

Em conclusão, duas investigações consecutivas e uma investigação independente recente apontaram para efeitos dependentes da exposição ocupacional a pesticidas sobre os sintomas respiratórios e o declínio da função pulmonar em produtores e trabalhadores agrícolas, na agricultura contemporânea da Etiópia. Os nossos resultados são alarmantes pelo facto de os riscos relatados para a saúde respiratória assumirem uma magnitude significativa e de terem sido observados num curto período de exposição a pesticidas (média 4 anos). Os motivos mais evidentes para o risco respiratório observado entre os trabalhadores expostos incluem deficientes conhecimentos e práticas relacionadas com os pesticidas, que conduziram com probabilidade a acontecimentos de exposição relativamente elevados. A ausência de pessoal de segurança e saúde ocupacionais com formação adequada na maioria das explorações investigadas terá contribuído para esta situação indesejável. Com base nos resultados do nosso estudo, recomendamos-se a implementação de medidas rigorosas de gestão do risco no setor agrícola da Etiópia, em que se regista uma recente intensificação.

Financiamento Este estudo foi apoiado pelo Programa de Redução de Riscos de Pesticidas (PRRP) Etiópia. PRRP foi um programa abrangente para o registo de pesticidas. A sua administração começou em 2010 e durou até 2015. Os seguintes doadores financiaram o programa: Ministério da Agricultura e Desenvolvimento Rural da Etiópia, disponibilizando pessoal qualificado suficiente para executar as atividades. Governo da Holanda, representado pelo Ministério do Desenvolvimento, Organização, Cooperação, Alimentação e Agricultura das Nações Unidas - Abordagem Estratégica à Gestão Internacional de Produtos Químicos, um quadro político para promover a segurança química no mundo. Os patrocinadores não têm envolvimento no desenho do estudo; na recolha, análise e interpretação dos dados; na escrita do relatório e na decisão de enviar o documento para publicação.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética O estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional da Faculdade de Ciências Naturais da Universidade de Addis Abeba, Etiópia.

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

REFERÊNCIAS

- Strong LL, Thompson B, Coronado GD, et al. Health symptoms and exposure to organophosphate pesticides in farmworkers. *Am J Indu Med* 2004;46:599-606.
- Damalas CA, Eleftherohorinos TG. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int J Environ Res Pub Health* 2001;8:1402-19.

- Fareed M, Pathak Manoj K, Bihari V, et al. Hematological and biochemical alterations in sprayers occupationally exposed to mixture of pesticides at a mango plantation in Lucknow, India. *Toxicol Environ Chemi* 2010;92:1919-28.
- Penagos HG. Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:14-18.
- Colosio C, Birindelli S, Corsini E, et al. Low level exposure to chemicals and immune system. *Toxi Appl Pharma* 2005;207:320-8.
- Naidoo S, London L, Burdorf A, et al. Spontaneous miscarriages and infant deaths among female farmers in rural South Africa. *Scand J Work Environ Health* 2011;37:227-36.
- London L, Beseler C, Bouchard MF, et al. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposure. *Neurotoxicology* 2012;33:887-96.
- Fareed M, Pathak MK, Bihari V, et al. Adverse respiratory health and hematological alterations among agricultural workers occupationally exposed to organophosphate pesticides: a cross-sectional study in North India. *PLoS ONE* 2013;8:e69755.
- Chakraborty S, Mukherjee S, Roychoudhury S, et al. Chronic exposures to cholinesterase-inhibiting pesticides adversely affect respiratory health of agricultural workers in India. *J Occup Health* 2009;51:488-97.
- Faria NMX, Facchini LA, Fassa AG, et al. Pesticides and respiratory symptoms among farmers. *Rev Saude Publ* 2005;39:973-81.
- Hernández AF, Casado I, Pena G, et al. Low level of exposure to pesticides leads to lung dysfunction in occupationally exposed subjects. *Inhal Toxicol* 2008;20:839-49.
- Hoppin JA, Umbach DM, London SJ, et al. Pesticides and adult respiratory outcomes in the agricultural health study. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:343-54.
- Salameh PR, Waked M, Baldi I, et al. Chronic bronchitis and pesticide exposure: a case-control study in Lebanon. *Eur J Epidemiol* 2006;21:681-8.
- Schenker MB, Stoeklin M, Lee K, et al. Pulmonary function and exercise-associated changes with chronic low-level paraquat exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:773-9.
- Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory function in pesticide workers. *J Occup Environ Med* 2008;50:1299-305.
- Labour proclamation number 377/2003. Serial online, 2004 Feb (cited 10 February 2016). <http://www.molsa.gov.et/mobile/Resources/EthLabourPro377.pdf>
- Ejigu D, Mekonnen Y. Pesticide use on agricultural fields and health problems in various activities. *East Afr Med J* 2005;82:427-32.
- Hanssen VM, Nigatu AW, Zeleke ZK, et al. High prevalence of respiratory and dermal symptoms among Ethiopian flower farm workers. *Arch Environ Occup Health* 2015;70:204-13.
- Mekonnen Y, Agonafr T. Effects of pesticide applications on respiratory health of Ethiopian farm workers. *Int J Occup Environ Health* 2002;8:35-40.
- Mekonnen Y, Agonafr T. Lung function and respiratory symptoms of pesticide sprayers in state farms of Ethiopia. *Ethiop Med J* 2004;42:261-6.
- Negatu B, Mekonnen H, Mekonnen Y, et al. Use of Chemical Pesticides in Ethiopia: a cross-sectional comparative study on Knowledge, Attitude and Practice of farmers and farm workers in three farming systems. *Ann Occup Hyg* 2016;60:551-66.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Negatu B, Vermeulen R, Mekonnen Y, et al. A method for semi-quantitative assessment of exposure to pesticides of applicators and re-entry workers: An application in three farming systems in Ethiopia. *Ann Occup Hyg* 2016;60:669-83.
- Dosemeci M, Alavanja MCR, Rowland AS, et al. A quantitative approach for estimating exposure to pesticides in the Agricultural Health Study. *Ann of Occup Hyg* 2002;46:245-60.
- Nigatu AW, Brätreit M, Deressa W, et al. Respiratory symptoms, fractional exhaled nitric oxide and endotoxin exposure among female flower farm workers in Ethiopia. *J Occup Med Toxicol* 2015;10:8.
- Beshwari MMM, Bener A, Ameen A, et al. Pesticide-related health problems and diseases among farmers in the United Arab Emirates. *Int J Environ Health Research* 1999;9:213-21.
- Abu Shama F, Skogstad M, Nijem K, et al. Lung function and respiratory symptoms in male Palestinian farmers. *Arch Environ Occup Health* 2010;65:191-200.
- Callahan CL, Al-Batany M, Ismail AA, et al. Chlorpyrifos exposure and respiratory health among adolescent agricultural workers. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:1317-29.
- Fieten KB, Kromhout H, Heederik D, et al. Pesticide exposure and respiratory health of indigenous women in Costa Rica. *Am J Epidemiol* 2009;169:1500-6.
- de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, et al., LifeLines Cohort Study. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med* 2014;71:88-96.
- Seaton A, Crompton G. Asthma: clinical features. In: Seaton A, Seaton D, Leitch AG, eds. Crofton and Douglas's respiratory diseases. 5th edn. Oxford: Blackwell, 2000:77-151.
- Cha ES, Lee YK, Moon EK, et al. Paraquat application and respiratory health effects among South Korean farmers. *Occup Environ Med* 2012;69:398-403.
- de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, et al., LifeLines Cohort Study. Occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes is associated with small airways obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:487-90.
- Xu X, Dockery DW, Ware JH, et al. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1345-8.

Archives of Disease in Childhood

Showcasing the best in paediatric medicine

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

Why read?

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



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

BMJ

Join our online communities:

 @ADC_BMJ  /ADC.BMJ

Find out more
adc.bmj.com

Thorax

Your essential respiratory medicine journal

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

Why read?

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



 British
Thoracic
Society

BMJ

Join our online communities:

 @ThoraxBMJ  /Thorax.BMJ

Learn more today
thorax.bmj.com



Build your knowledge

Access hundreds of online CME learning modules in over 70 clinical and non clinical specialty topics.

Minor surgery for GPs

Diabetes

ECG skills

NICE guidelines

Cardiology

Foundation skills

Respiratory

Surgical skills

Oncology

Paediatrics

Doctor £90* | **Nurse/OHP £65*** | **Student £32***

learning.bmj.com/subscribe

*prices are for an annual subscription and exclude VAT

ARTIGO ORIGINAL

Atividade física aumenta com um programa semiautomático de teletreino de 12 semanas em doentes com DPOC: um ensaio multicêntrico controlado aleatorizado

H Demeyer,^{1,2,3} Z Louvaris,⁴ A Frei,⁵ R A Rabinovich,⁶ C de Jong,^{7,8} E Gimeno-Santos,^{3,9,10}

M Loeckx,^{1,2} S C BATTERY,¹¹ N Rubio,⁶ T Van der Molen,^{7,8} N S Hopkinson,¹¹

I Vogiatzis,^{4,12} M A Puhan,⁵ J Garcia-Aymerich,^{3,9,10} M I Polkey,¹¹ T Troosters,^{1,2}

em nome do grupo de estudo Mr Papp PROactive e do consórcio PROactive

►Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209026>).

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

Correspondência para
Professor Thierry Troosters,
Respiratory Rehabilitation
and Respiratory Division, UZ
Gasthuisberg, Herestraat 49 bus
706, Onderwijs & Navorsing I,
Labo Pneumologie, Leuven
B-3000, Belgium; thierry.
troosters@med.kuleuven.be

Recebido a 14 de junho de 2016
Revisto a 14 de novembro de
2016

Aceite a 25 de novembro de
2016

Publicado primeiro online a 30 de
janeiro de 2017

RESUMO

Fundamentação A atividade física (AF) reduzida em doentes com DPOC está associada a um prognóstico desfavorável. O aumento da AF é um alvo terapêutico essencial, mas até agora poucas estratégias foram eficazes neste grupo de doentes.

Objetivo Investigar a eficácia de um programa semiautomático de teletreino de 12 semanas sobre a AF em doentes com DPOC num ensaio multicêntrico controlado aleatorizado.

Métodos 343 doentes de seis centros, incluindo um amplo espectro de gravidade da doença, foram atribuídos aleatoriamente a um grupo de cuidados habituais (GCH) ou a um grupo de intervenção por teletreino (GI), entre junho e dezembro de 2014. Esta intervenção de 12 semanas incluiu uma brochura com exercícios e um contador de passos com informação direta e através de uma aplicação específica para smartphone. Esta aplicação fornecia uma meta de atividade diária individualizada (passos), a qual era revista semanalmente, e mensagens de texto, além de permitir contactos telefónicos ocasionais com os investigadores. A AF foi medida por acelerometria durante 1 semana antes da aleatorização e durante a semana 12. Os endpoints secundários incluíam a capacidade de exercício e o estado de saúde. As análises baseavam-se na intenção de tratar modificada.

Principais resultados Os dois grupos eram comparáveis no que toca aos fatores que influenciam a AF. Às 12 semanas, a intervenção gerou uma diferença intergrupos na média, no IC 95 % (limite inferior – limite superior; li-ls) +1469, no IC 95 % (971 a 1965) passos/dia e +10,4, no IC 95 % (6,1 a 14,7) min/dia AF moderada; a favor do GI (todos $p \leq 0,001$). A variação na distância de 6 minutos de marcha foi significativamente diferente (13,4, IC 95 % (3,40 a 23,5) m, $p < 0,01$), a favor do GI. Nos doentes do GI, pôde observar-se uma melhoria no domínio do estado funcional do questionário clínico sobre a DPOC ($p = 0,03$) comparativamente cm o GCH. Os outros endpoints relativos ao estado de saúde não diferiram.

Conclusões A quantidade e a intensidade da AF podem aumentar significativamente em doentes com DPOC recorrendo a uma intervenção de teletreino semiautomático de 12 semanas, incluindo um contador de passos e uma aplicação instalada num smartphone.

Número de registo do ensaio NCT02158065.

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

►Qual a eficácia de um programa semiautomático de teletreino de 12 semanas sobre a atividade física medida objetivamente em doentes com DPOC incluídos num ensaio multicêntrico controlado aleatorizado europeu?

Que conclusão foi alcançada?

►Uma intervenção de teletreino semiautomático de 12 semanas, incluindo um contador de passos e uma aplicação instalada num *smartphone*, é eficaz no aumento da quantidade e da intensidade da atividade física em doentes com DPOC.

Porque vale a pena ler este artigo?

►Este artigo informa sobre um programa de treino eficaz, inovador e promissor para pessoas com DPOC e com uma reduzida carga para os profissionais de saúde que o administram.

INTRODUÇÃO

Com base em evidências abundantes, a atividade física (AF) regular é encarada atualmente como uma das mais poderosas medidas de promoção da saúde.¹ A inatividade física é a quarta causa global de morte, correspondendo a >5 milhões de mortes prematuras em todo o mundo.² Além disso, 6-10 % das principais cargas de doença não comunicáveis são causados por inatividade.² Apesar destas evidências, uma grande parte das pessoas idosas saudáveis não cumpre as recomendações de AF.² Os doentes com doença crónica revelam um estilo de vida ainda mais acentuadamente inativo.³ Isto acontece mais particularmente quando o exercício induz sintomas.

A DPOC é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade, gerando uma carga económica e social substanciais.⁴ Os doentes com DPOC são menos ativos do que os controlos emparelhados por idade.⁵ Nesta população de doentes, níveis reduzidos de AF são um fator de risco independente de mortalidade e hos-

Para citar: Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Thorax 2017; 72:415-423.

pitalização.^{6,7} Geralmente, o nível de atividade diminui com o aumento da gravidade da doença, mas a inatividade não reflete apenas uma insuficiência da função pulmonar.^{8,9} A promoção da atividade é integrada como elemento-chave das recomendações de gestão de doentes com DPOC,⁴ embora, até ao momento, existam poucas intervenções de eficácia comprovada. Em particular, tanto os programas de reabilitação pulmonar¹⁰ como a farmacoterapia,^{11,12} apesar dos benefícios comprovados sob outros pontos de vista, deram origem a aumentos reduzidos e inconsistentes da AF.

A AF é um comportamento de saúde complexo; consequentemente, as intervenções eficazes de mudança de comportamentos têm de refletir isso mesmo. Em indivíduos com doença crónica, foram observadas maiores melhorias da AF em estudos intervencionais em que se incluíam estratégias comportamentais (definição de metas, estabelecer acordos, retorno, consequências e/ou estímulos).¹³ Os monitores de atividade podem fornecer um retorno direto, o que se revelou promissor na DPOC, em combinação com a definição de metas.^{14,15} A implementação de estratégias comportamentais pode ser feita por um contacto presencial entre doentes e médicos. Contudo, essas intervenções são relativamente morosas e poderão depender das competências e da formação dos médicos envolvidos, dificultando a sua adoção mais generalizada. As tecnologias eletrónicas de informação e comunicação dão a possibilidade de reduzir a carga dos médicos e dos doentes, normalizando as intervenções e disponibilizando-as a pessoas que residem em locais remotos ou em zonas de acesso limitado a profissionais de saúde («teletreino»).

Um estudo nos EUA demonstrou a eficácia de um programa de teletreino baseado unicamente na internet para a AF em doentes com DPOC, observando melhorias tanto na qualidade de vida relacionada com a saúde como na AF.¹⁷ Estão disponíveis no mercado diversas aplicações de saúde («mHealth») que se centram na AF,¹⁸ mas não foram ainda desenvolvidas nem testadas aplicações especificamente adaptadas aos doentes com DPOC. Formulámos a hipótese de uma aplicação para *smartphone*, especificamente concebida para a população visada e permitindo contacto humano, se necessário, em todo o espectro da DPOC, oferecer informações sobre a potencial eficácia de uma tal intervenção ao nível da AF.

Avaliámos então a eficácia de um programa de teletreino de 12 semanas de promoção da AF, a par dos cuidados habituais, num ensaio multicêntrico que incluiu doentes com DPOC. Este estudo faz parte do projeto europeu IMI-JU PROactive.

MÉTODOS

População do estudo

Doentes com um diagnóstico de DPOC emitido por um médico,⁴ >40 anos de idade, com antecedentes de tabagismo de pelo menos 10 maços/ano, que não estivessem a participar ativamente num programa de reabilitação pulmonar aquando da inclusão (ou que não estivessem a pensar iniciá-lo), foram inscritos em seis centros de toda a Europa (Leuven [Bélgica], Atenas [Grécia], Londres e Edimburgo [Reino Unido], Zurique [Suíça] e Groningen [Holanda]; estes centros foram selecionados de modo a recrutar doentes com uma vasta gama de gravidades da DPOC. Os doentes eram excluídos se tivessem qualquer comorbilidade que limitasse um padrão de atividade normal, se tivessem outra doença respiratória como diagnóstico primário ou se não conseguissem compreender ou operar um *smartphone*. Foram incluídos neste ensaio os doentes estáveis e os doentes que haviam tido uma exacerbação aguda no mês anterior. Os doentes que usassem auxiliares de marcha ou sob tratamento prolongado com oxigénio também foram incluídos no ensaio.

Desenho

O ensaio era composto por três consultas - uma consulta de rastreio (C1), uma consulta de aleatorização (C2) 1-2 semanas depois e uma consulta final (C3), 12 semanas após a aleatorização. Neste ensaio controlado aleatorizado 1:1, os doentes eram atribuídos a um grupo de controlo (GCH) em que recebiam os cuidados habituais ou a um grupo de intervenção (GI). A sequência aleatória foi gerada com dimensões de blocos variáveis de 4, 6 ou 8 e foi estratificada por centro, utilizando um *software* estatístico (STATA V.12.0, StataCorp, College Station, Texas, EUA). Depois de obter o consentimento informado e quando todos os critérios de inclusão tinham sido cumpridos na C2, os investigadores efetuaram a distribuição pelos grupos utilizando um sistema *online* que garantia a ocultação da distribuição aleatória.

Cuidados habituais

Os doentes de ambos os grupos receberam uma brochura padronizada em que se explicava a importância da AF na DPOC, além de conter informações sobre recomendações de AF. Esta brochura foi falada com todos os doentes numa conversa presencial de 5-10 minutos do investigador com cada um individualmente durante a C2. O tratamento médico habitual não foi alterado ao longo do estudo.

Intervenção

Os doentes do GI receberam os cuidados habituais mais a intervenção de teletreino. Esta intervenção incluía várias componentes: (1) uma entrevista individual com o investigador durante a C2 em que se falou sobre motivação, obstáculos, atividades preferidas e estratégias para se tornar mais ativo; (2) um contador de passos (*Fitbug Air*) que fornecia informação direta quanto à contagem de passos num visor de 2 × 3 cm; (3) *smartphone* com a aplicação *Fitbug* e uma aplicação de treino adaptada ao projeto. Esta aplicação foi concebida especificamente para ser utilizada por doentes com DPOC neste projeto. Fornecia um treino automático, apresentando uma meta de atividade no visor (número de passos) e informação diária. A informação incluía uma representação gráfica do desempenho do dia e uma dica educacional. As metas do doente eram automaticamente revistas todos os domingos, com base no desempenho da semana anterior (Figura 1). Os investigadores podiam alterar ou «bloquear» as metas, se necessário, com base na interação com o doente; (4) uma brochura contendo exercícios para fazer em casa; (5) mensagem de texto semanal para todo o grupo, com propostas de atividades, enviada pelo investigador, considerando a previsão meteorológica local; e (6) ativação de contactos telefónicos em caso de não conseguir utilizar o contador de passos, impossibilidade de transmitir dados ou incapacidade de progredir. Para obter mais informações, consulte o material suplementar *online*.

AVALIAÇÕES

Atividade física

A AF foi medida objetivamente com o *Dynaport Movemonitor* (DAM, McRoberts BV, Haia, Holanda) e com o *Actigraph GT3x* (ACT, Actigraph LLC Pensacola, Florida, EUA) durante dois períodos; 1 semana antes da C2 e 1 semana antes da C3. Solicitou-se aos doentes que usassem os monitores sempre que estivessem acordados. Estes acelerómetros triaxiais, usados à cintura, foram minuciosamente validados para a DPOC.^{19,20} As informações fornecidas pelos monitores de atividade e utilizadas na avaliação não eram disponibilizadas aos doentes. Uma medição válida da AF era definida como um mínimo de dois dias úteis com pelo menos oito horas de utilização, excluindo-se os fins-de-semana da análise²¹ (fundamentação no material suplementar *online*). O *endpoint* primário escolhido foi o aumento do número de passos por dia, ao longo de 3 meses. O

tempo em AF com intensidade pelo menos moderada (AFM), o tempo de marcha e a intensidade dos movimentos durante a marcha foram selecionados como *endpoints* secundários de AF. O sedentarismo foi definido como uma contagem de passos inferior a 5000 passos,²² e, para a análise dos respondedores, um aumento clinicamente significativo da contagem de passos foi definido como ≥ 1000 passos.²³ Embora tenhamos recolhido dados de dois monitores, relatamos dados do ACT em termos de contagem de passos e MPA (Freedson 2011²⁴), ao passo que o tempo e a intensidade de marcha se baseiam no DAM; para obter mais informações sobre estas decisões, consultar o material suplementar *online*.

Outras avaliações

Efetou-se espirometria pós-broncodilatador de acordo com as recomendações da Sociedade Torácica Americana e da Sociedade Europeia Respiratória (ATS-ERS)²⁵ durante a C1 e a C3, e os dados foram relacionados com valores de referência.²⁶ Foram recolhidos dados sobre os seguintes *endpoints* na C2 e na C3. (1) Capacidade de exercício funcional medida como o melhor de dois testes de 6 minutos de marcha, de acordo com as *guidelines* ATS-ERS;²⁷ (2) força isométrica do quadríceps (QF) medida com o doente fixado em flexão da anca e dos joelhos a 90°;²⁸ e (3) estado de saúde medido com o teste de avaliação da DPOC (CAT) e o questionário clínico sobre DPOC (CCQ). Mediu-se a falta de ar com o questionário do Medical Research Council modificado (mMRC). Obtiveram-se a história de exacerbações nos últimos 12 meses, dados demográficos, história médica, incluindo comorbilidades e dados antropométricos, e realizou-se um exame físico durante a C1.

Controlo de qualidade, segurança e tempo despendido

Em duas rondas (uma na fase inicial e outra no final do recrutamento), investigadores de cada centro visitaram outro centro, em sequência aleatória, para avaliar desvios de controlo, verificar dados e garantir a normalização dos procedimentos. Foram recolhidos eventos adversos ao longo do ensaio, bem como por questionamento direto na consulta final. Todos os contactos com os doentes foram registados pelos investigadores no caderno de registo de dados eletrónico, incluindo o motivo e a duração do contacto.

Estatísticas

Com base numa diferença intergrupos de 1500 passos/dia, um DP de 3400 passos/dia e uma taxa de desistência de 20 %, calculou-se uma necessidade de 68 doentes em cada braço (total de 136) para se obter 90 % de potência, utilizando um nível de 0,05 (bilateral). O cálculo do tamanho da amostra baseia-se em medições repetidas entre dois grupos e está descrito em pormenor no material suplementar *online*. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico SAS (V.9.3, SAS Institute, Cary, Carolina do Norte, EUA). Todas as análises basearam-se num plano de análise estatística aceite *a priori* por todos os autores. Os dados são apresentados como média $\pm$ DP ou mediana (Q1-Q3). A significância estatística foi definida em $p < 0,05$ para todas estas análises. Todos os doentes aleatorizados foram encorajados a regressar para a consulta final e considerados nestas análises de intenção de tratar modificadas. Não foi feita qualquer imputação para dados em falta, interpretados como «valores omissos ao acaso».

As diferenças intergrupos foram analisadas com um modelo de análise de covariância (ANCOVA) para ajustar para fatores potencialmente confundidores que se considerou não terem uma distribuição uniforme entre grupos. As variáveis de fim de estudo foram utilizadas como variável dependente, a variável de início do estudo como covariável e o fator de grupo como variável explanatória cujo efeito se pretende testar. Dado que a aleatorização foi efetuada por centro, testou-se o ajuste

por centro. A bondade do ajuste foi avaliada mediante normalidade dos resíduos. Foram calculadas OR para alcançar um aumento da AF de 1000 passos/dia, definidas como a diferença mínima importante.²³

Como análise exploratória, investigámos o efeito da intervenção em diferentes subgrupos. Foram realizadas análises ANCOVA similares às referidas anteriormente, incluindo o subgrupo e o fator de interação subgrupo $\times$ grupo. Os diferentes subgrupos basearam-se em dados no início do estudo de mMRC (< 2 vs. ≥ 2), divisão da mediana da distância de 6 minutos de marcha (6MWD) (< 450 vs. ≥ 450 m), comorbilidade (< 2 vs. ≥ 2), quadrantes GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (A-B vs. C-D) e contagem de passos no início do estudo (< 5000 vs. ≥ 5000 passos/dia).

RESULTADOS

População do estudo

Dos 368 doentes inscritos, 343 foram aleatorizados (Figura 2), entre junho e dezembro de 2014. As características no início do estudo foram comparáveis entre grupos no que toca à influência sobre a AF (ver Quadro 1). No total, desistiram 13 doentes do grupo de controlo e 12 do GI (Figura 2). Os doentes que desistiram tinham um índice de massa corporal (IMC) inferior ($p < 0,01$), um pior QF ($p < 0,01$) e um pior estado de saúde ($p = 0,02$) comparativamente com os que concluíram o estudo (ver material suplementar *online*).

As análises de AF principais baseiam-se em 140 doentes do GCH e 140 doentes do GI com medições válidas em ACT, em ambos os pontos temporais. Os doentes sem dados de AF válidos apresentavam uma função pulmonar ligeiramente pior (FEV₁%prev) comparativamente com os doentes incluídos nas análises de AF (ver material suplementar *online*). Os 280 doentes incluídos nas análises de AF usaram os acelerómetros durante $4,7 \pm 0,6$ dias úteis, com um tempo de utilização de 806 ± 120 minutos, e $4,6 \pm 0,7$ dias úteis, com um tempo de utilização de 785 ± 120 minutos, respetivamente, durante a medição no início do estudo e final (sem diferenças entre grupos). A luz do dia durante a medição destes doentes no início do estudo (745 ± 150 minutos), bem como as variações da luz do dia (-164 ± 162 minutos) eram comparáveis entre os grupos. Nenhum dos confundidores considerados se mantiveram nas análises ANCOVA. Os doentes no GI ($n = 140$) usaram o contador de passos Fitbug durante uma mediana (Q1-Q3) de 91 (84-98) % dos dias em que foram incluídos no programa de treino, o que representou 6,3 (5,8-6,8) dias/semana.

Atividade física

Os doentes do GI apresentaram um aumento, face aos controlos, da média, do IC 95 % (limite inferior – limite superior; li-ls) 1469, do IC 95 % (973 a 1965) passos/dia (29 % relativamente ao início do estudo) e 10,4, do IC 95 % (6,1 a 14,7) min/dia AFM (44 % relativamente ao início do estudo), $p \leq 0,001$ para todos. A AF aumentou nos doentes do GI (mediana [Q1-Q3] 4305 [2841-5851] a 4767 [3080-7949] passos/dia; 14 (5-26) ao 18 (6-48) min AFM) e diminuiu no GCH (4643 [2932-6955] a 4059 [2624-6332] passos/dia; 15 [5-35] a 14 [3-32] min AFM). Os resultados foram comparáveis para ambos os acelerómetros utilizados (ver material suplementar *online* e Figura 3). A inclusão do centro das análises não alterou os resultados.

Os doentes do GI tinham uma probabilidade 4,44 vezes superior (IC 95 % [2,38 a 8,29]) de apresentarem um aumento de 1000 passos (51 [36 %] vs. 16 [11 %] doentes, $p < 0,001$). Os doentes com um *score* inferior no mMRC ($p = 0,01$), os doentes com um melhor 6MWD ($p = 0,001$) e os doentes no GOLD A-B ($p = 0,05$) no início do estudo revelaram um maior efeito da intervenção. Não se registou qualquer diferença com base na AF no início do estudo ($p = 0,48$) ou com o facto de haver comorbilidades ($p = 0,30$) (ver Figura 4).

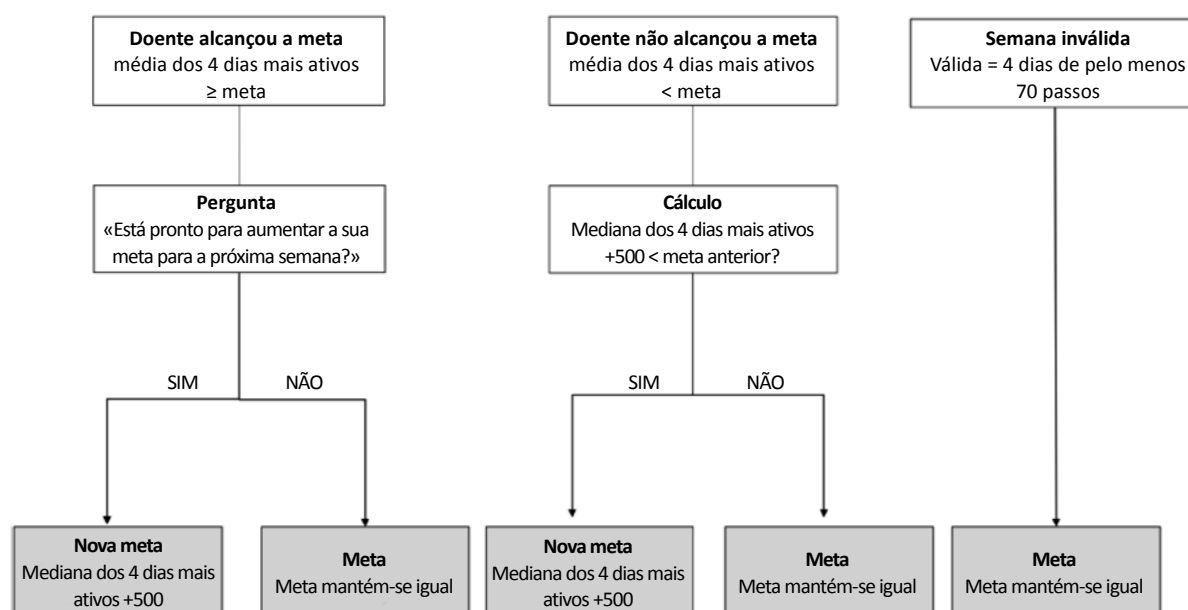


Figura 1 Fluxograma para o cálculo da nova meta (passos) durante o período de intervenção.

Outros endpoints

As análises dos outros *endpoints* baseiam-se em todos os doentes que concluíram o estudo ($n=159$ em ambos os grupos), com dados sobre as consultas de início de estudo e final; são apresentadas mais informações no Quadro 2. A variação na capacidade funcional foi reduzida, mas significativamente diferente entre o GI e o GCH (13,4, IC 95 % [3,4 a 23,5] m, $p=0,01$). Pôde observar-se uma melhoria no domínio do estado funcional do CCQ ($p=0,03$). Os outros domínios dos *scores* CCQ, QF ou CAT não foram afetados pela intervenção (ver Quadro 2).

Eventos adversos e tempo de contacto

No total, 48 doentes (30 %) do grupo de controlo e 43 doentes (27 %) do GI tiveram pelo menos uma exacerbação ($p=0,54$) durante o ensaio, 5 das quais conduziram a hospitalização. As variáveis da função pulmonar na consulta final foram não diferentes das variáveis de início do estudo, em ambos os grupos.

Foram descritos onze eventos musculoesqueléticos no GI, comparativamente com dois no GCH ($p=0,01$), sem que nenhum conduzisse à descontinuação do estudo. Nos doentes do GI, apenas um evento exigiu tratamento (inflamação do joelho). Um doente com dor de costas foi aconselhado a reduzir a AF na situação aguda. Outro doente com dor de costas foi observado durante 1 dia no hospital, sem que tivesse sido iniciado qualquer tratamento. Os investigadores consideraram que três eventos estariam possivelmente relacionados com a intervenção (dois doentes com dor de costas, um doente com fratura de uma costela) e que um evento (dor de costas) teria uma relação improvável. Outros eventos adversos, todos não relacionados com o protocolo do estudo, eram problemas cardiovasculares ($n=2$), diagnóstico de um melanoma num dedo do pé ($n=1$), problemas urinários ($n=2$) e problemas gastrointestinais ($n=3$).

Os doentes do GI que concluíram o ensaio foram contactados um número mediano (Q1-Q3) de 6 (4-9) vezes (intervalo 0-25 vezes), com um total de tempo despendido pelo investigador de 50 (30-95) minutos por doente (intervalo 0-375 min.). Setenta e cinco por cento dos contactos foram iniciados pela aplicação («sinalizadores»), ao passo que uma minoria (25 %) foi acionada pelo doente. O material suplementar online apresenta informação mais detalhada.

DISCUSSÃO

O nosso estudo demonstra a eficácia de um programa semiautomático de tele treino de 12 semanas sobre o aumento da AF num amplo espectro de DPOC. Os doentes com uma melhor capacidade de exercício e aqueles com menos sintomas tiveram uma resposta menos favorável.

Mais-valias e menos-valias do estudo

Tanto quanto é do nosso conhecimento, este é o primeiro ensaio multicêntrico que mostra a eficácia de uma intervenção de tele treino em doentes com DPOC, utilizando acelerometria triaxial como medida de evolução clínica. Este artigo relata os efeitos da intervenção em doentes incluídos em seis centros de toda a Europa, incluindo centros de cuidados primários e terciários e centros de reabilitação, o que aumenta a capacidade de generalização dos resultados. Este estudo incluiu pessoas com um amplo espectro de gravidade da doença e uma ampla gama de níveis de AF, sem excluir os doentes que eram «ativos» no início do programa nem aqueles que não conseguiam sair de casa, como se pode observar na representação de todos os *scores* mMRC. Devido a estes critérios de inclusão liberais, o presente ensaio será provavelmente relevante para os doentes observados na prática clínica de rotina. Dado que era fornecido um *smartphone*, a inclusão não dependia de qualquer experiência anterior, mesmo nesta população idosa. Apenas quatro doentes desistiram do estudo por não conseguirem utilizar a aplicação para o *smartphone*. Poder-se-ia argumentar que a intervenção teria atraído a população com DPOC com maior nível de instrução, conduzindo a um possível problema de validade externa. Contudo, tal não teria alterado a interpretação destes resultados. A viabilidade da utilização de *smartphones* para transmissão sem fios (via 4G) dos dados nesta população está em sintonia com estudos anteriores.^{29,30} O algoritmo utilizado para rever as metas todas as semanas baseava-se na disponibilização de pelo menos quatro dias de dados do contador de passos. A adesão não constituiu qualquer problema, dado que os doentes usavam o contador de passos durante >6 dias em cada 7. Não se investigou ainda se a intervenção se converteu numa manutenção prolongada de níveis mais elevados de AF.

É necessário deixarmos algumas notas sobre a interpretação dos nossos resultados. Com base no presente estudo, não estamos em condições de afirmar se todas as componentes

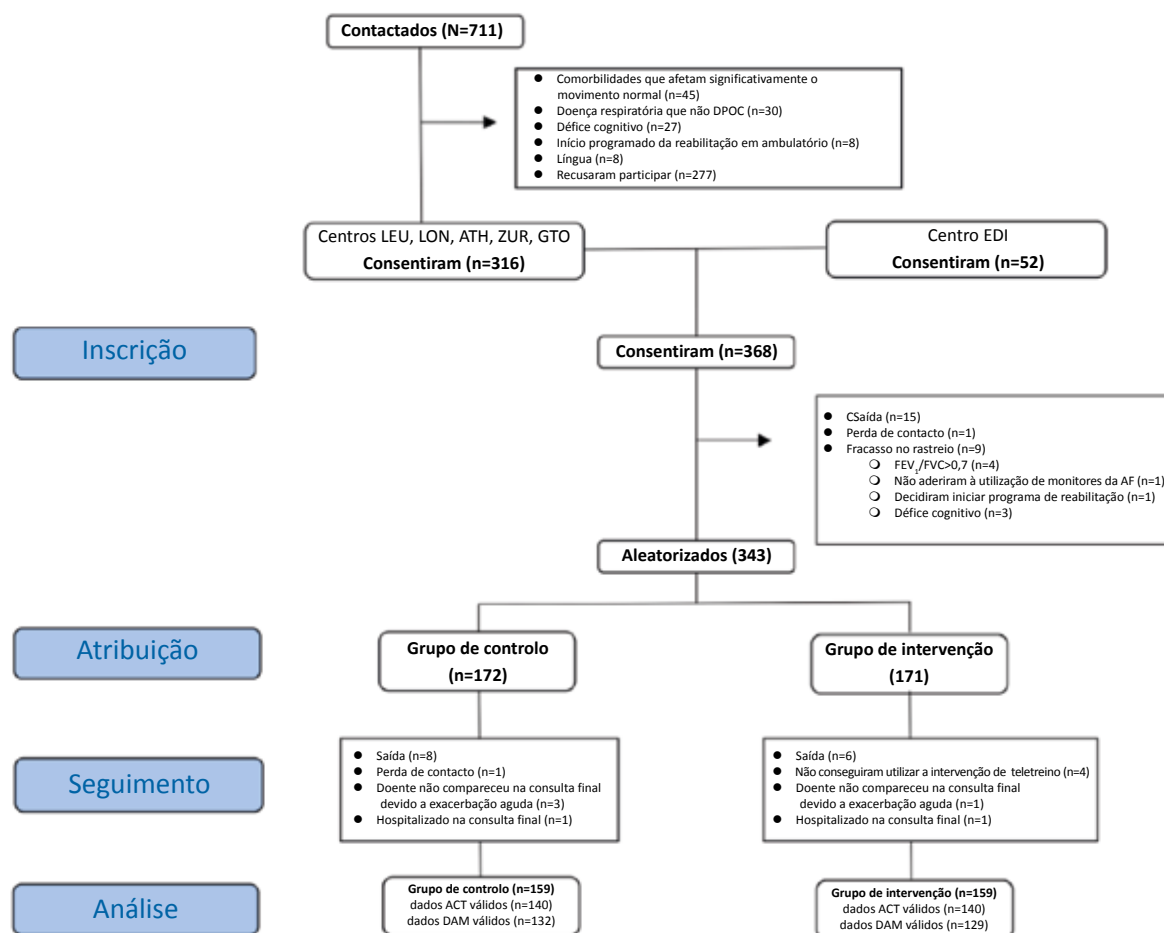


Figura 2 Diagrama CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Dados válidos baseados em dois dias úteis com pelo menos oito horas de utilização no início do estudo e na consulta final. *Sem informações sobre rastreio no centro de Edimburgo. ACT, actígrafo; ATH, Atenas; DAM, *Dynaport Movemonitor*; EDI, Edimburgo; GRO, Groningen; LEU, Leuven; LON, Londres; AF, atividade física; ZUR, Zurique.

desta intervenção são essenciais. O fornecimento de um contador de passos combinado com a definição de metas poderá ser igualmente eficaz.¹⁵ Contudo, com esta aplicação, que recorre a uma interface tecnológica mais complexa, os médicos tiveram acesso a informações sobre a adesão dos doentes e podiam intervir se os doentes não conseguissem acompanhar as metas previamente definidas. Outra vantagem destas intervenções é a normalização da intervenção, evitando o enviesamento relacionado com o investigador que administra o treino. Deste modo, por um lado, passa a ser viável investigar a intervenção num ensaio multicêntrico e, por outro, é potencialmente aplicável à prática clínica de rotina, sem requisitos de especialização específicos. Poder-se-ia argumentar que o essencial foram as diferentes partes da intervenção, ou a sua combinação, e não o suporte utilizado para as administrar (*smartphone*). Neste caso, a intervenção poderia ser administrada através de qualquer modo de comunicação moderno (ex. através qualquer interface ligada à internet). Os autores do presente artigo estão convictos de que a intervenção pode ser adaptada à preferência de comunicação indicada pelo doente ou população de doentes. Poder-se-ia igualmente debater que o contacto com o investigador, e não com o tele-treino, poderia ter gerado os resultados apresentados. Isto será no entanto improvável, já que o acrescento de uma intervenção comportamental baseada nos contactos presenciais, em doentes que seguiam um programa de reabilitação, não conduziu a um melhor nível de AF.³¹

Reveste-se de interesse que, tanto no GI como no GCH, os doentes que não concluíram o estudo apresentavam doença mais grave por avaliação da força do quadríceps, IMC e *score* CAT; além do mais, os doentes que não conseguiram uma monitorização válida da AF tinham um FEV₁ inferior. Isto

reflete achados anteriores no sentido de ser menos provável estes doentes terminarem uma intervenção.³² Reconhecemos assim que alguns doentes com doença mais grave poderão necessitar de uma abordagem mais pessoal, como a participação num programa de reabilitação pulmonar, antes de iniciarem programas de treino da AF. Os doentes do GI relataram mais problemas musculoesqueléticos comparativamente com o GCH. Esta informação deverá ser interpretada com alguma precaução, dado ter sido superior a frequência de contacto com os doentes do GI; os doentes do GCH relataram eventos adversos no final do ensaio. Sabendo que quase nenhum destes eventos exigiu qualquer tratamento, poderá acontecer assim que os eventos adversos ligeiros estivessem subrelatados no GCH. Este enviesamento poderia ter sido minimizado através do fornecimento de um diário aos doentes do grupo de controlo. Por outro lado, os problemas musculoesqueléticos transitórios menores não são um acontecimento imprevisível quando pessoas sedentárias dão início a um programa de atividades. A AF depende muito da época do ano em que é medida.³³ Por conseguinte, uma limitação do presente ensaio é a janela reduzida de inclusão, entre junho e dezembro de 2014. Esta pode ser observada na redução média da luz do dia ao longo do tempo, que indica a época do ano correspondente. Este facto explica provavelmente a redução de AF observada no grupo de controlo. Embora isto influencie os resultados intragrupo, não altera as comparações intergrupos, já que os grupos foram atribuídos aleatoriamente, pelo que são comparáveis (incluindo a alteração da luz do dia). Os nossos resultados mostram que os doentes podem ser motivados a serem ativos, mesmo em períodos com condições meteorológicas menos favoráveis. Por fim, não havia ocultação da distribuição dos tratamentos, nem para os doentes nem para os

Quadro 1 Características no início do estudo

Variável	GCH n=172	GI n=171
Feminino/Masculino*	64 (37) / 108 (63)	60 (35)/111 (65)
Idade (anos)	67±8	66±8
IMC (kg/m ²)	25,9±4,8	26,7±5,3
Fumador ativo*	51 (30)	39 (23)
AADPOC grave recente	9 (5)	8 (5)
Comorbidade*	91 (53)	102 (60)
FEV ₁ (%prev)	57±21	55±20
6MWD (m)	448±106	438±107
6MWD (%prev)	72±16	70±16
QF (kg)	31,6±9,5	31,0±10,9
Score CAT	13 (8-19)	13 (7-20)
Quadrantes GOLD	66 (38)/17	52 (30)/16 (9)/43
(A/B/C/D)*	(10)/37 (22)/52 (30)	(25)/60 (35)
Contagem de passos (passos)	5120±2932	4634±2697
AFM (min)	15 (5-34)	12 (4-26)
IM (m/s ²)	1,86±0,36	1,82±0,30
Tempo de marcha (min.)	72±36	69±34
Sedentário*	95 (58)	104 (64)

QF não foi medida em 2 centros, QF em falta em 35 doentes de controlo e 32 doentes do grupo de intervenção, 6MWD em falta: em 2 doentes do grupo de intervenção. Os passos e a AFM são medidos pelo ACT, a IM e o tempo de marcha são medidos pelo DAM; ser sedentário foi definido como uma contagem de passos medida pelo ACT <5000 passos/dia. Existia uma contagem de AF válida no início do estudo em 165 doentes de controlo e 162 doentes do grupo de intervenção for endpoints medidos por ACT (passos, AFM) e em 155 doentes de controlo e 156 doentes do grupo de intervenção para endpoints medidos por DAM (IM, tempo de marcha).

Os dados são expressos como média±DP e mediana (Q1-Q3). *Dados expressos como n (%). 6MWD, distância de 6 minutos de marcha; ACT, actígrafo; IMC, índice de massa corporal; comorbidade, presença de pelo menos uma comorbidade; CAT, teste de avaliação da DPOC; DAM, Dynaport Movemonitor; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GI, grupo de intervenção; IM, intensidade dos movimentos na marcha; AFM, tempo com atividade física pelo menos moderada; n, número de doentes; AF, atividade física; QF, força do quadríceps; AADPOC grave recente, exacerbação aguda da DPOC que exija hospitalização no mês anterior à inclusão; GCH, grupo de cuidados habituais.

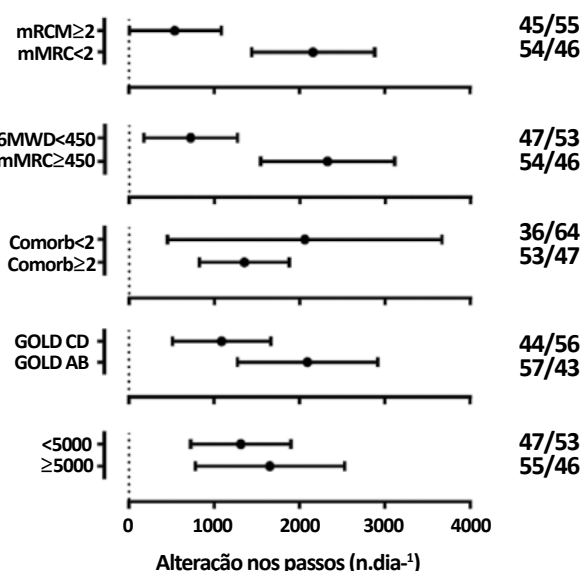


Figura 4 Diferenças intergrupos na contagem média de passos, ajustadas para os dados no início do estudo. São apresentados dados para os diferentes subgrupos, com base nas características no início do estudo; quadrantes GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) com base no score do Medical Research Council modificado (mMRC) para classificar os sintomas; número de doentes mMRC (<2 vs. ≥2; 166 vs. 114), distância de 6 minutos de marcha (6MWD) (≥450 vs. <450 m; 140 vs. 138), comorbidade (<2 vs. ≥2; 238 vs. 42), quadrantes GOLD (A-B vs. C-D; 129 vs. 151), passos (≥5000 vs. <5000; 115 vs. 165); dados representados como efeito médio intergrupos com IC de 95 %. Os números indicam a percentagem de doentes do subgrupo no grupo de controlo/intervenção. As análises baseiam-se em 278 doentes para o subgrupo de 6MWD e 280 para os subgrupos de mMRC, comorbidade, GOLD e atividade física.

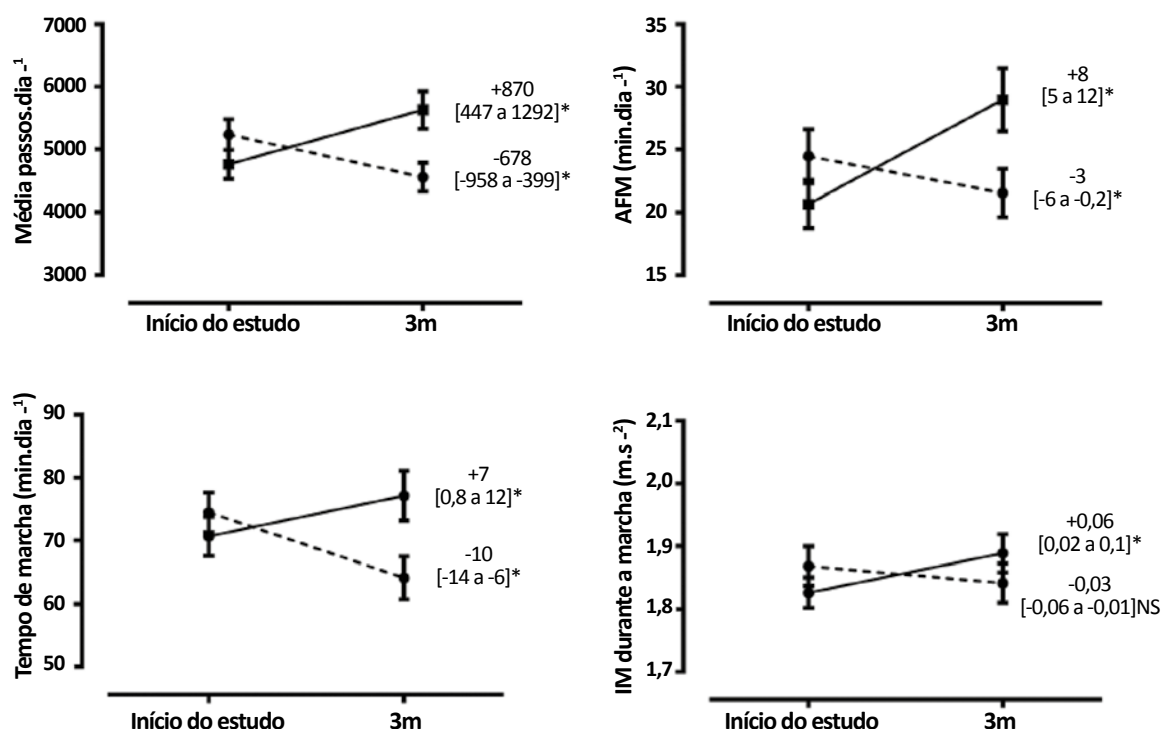


Figura 3 Alterações na atividade física por grupo. A linha contínua representa os doentes do grupo de intervenção e a linha pontilhada representa os doentes do grupo de controlo. Os dados são apresentados sob a forma de média, 95 % (li a ls); as análises dos passos e do tempo com atividade física pelo menos moderada (AFM) baseiam-se na medição com o actígrafo e incluem 140 doentes de controlo e 140 do grupo de intervenção; o tempo de marcha e a intensidade do movimento (IM) baseiam-se na medição com o Dynaport Movemonitor e incluem 132 doentes de controlo e 129 doentes do grupo de intervenção. *indica alterações significativas intragrupo ($p < 0,05$). NS, não significativo.

Quadro 2 Endpoints secundários

Variável	Início do estudo	3 m	IC 95 % (li a ls) médioΔ intragrupo	IC 95 % (li a ls) médioΔ intergrupos*	Valor de p*
6MWD (m)					
GCH	450±106	449±118	-0,81 (-7,7 a 6,1)	13,4 (3,40 a 23,5)	0,009
GI	444±106	457±108	12,7 (5,4 a 20,1)		
QF (kg)					
GCH	32,0±9,7	31,7±9,3	-0,356 (-1,59 a 0,88)	0,340 (-1,38 a 2,06)	0,697
GI	31,7±11,0	31,8±10,3	0,102 (-1,35 a 1,55)		
CAT (pontos)					
GCH	13 (8-18)	13 (9-20)	1,09 (0,032 a 2,15)	-0,57 (-1,88 a 0,74)	0,391
GI	13 (7-20)	14 (9-19)	0,62 (-0,346 a 1,59)		
CCQ _{estado mental}					
GCH	1 (0-2)	1 (0-2)	0,198 (-0,116 a 0,51)	-0,133 (-0,326 a 0,061)	0,178
GI	1 (0-2,5)	1 (0-2,5)	-0,031 (-0,320 a 0,257)		
CCQ _{estado funcional}					
GCH	1,5 (0,75-2,5)	1,75 (0,75-2,75)	0,64 (0,060 a 1,23)	-0,203 (-0,382 a -0,024)	0,026
GI	1,5 (1-2,75)	1,5 (1-2,75)	-0,069 (-0,639 a 0,50)		
CCQ _{sintomas}					
GCH	1,75 (1,5-2,75)	2 (1,25-2,75)	0,94 (0,281 a 1,59)	-0,085 (-0,263 a 0,094)	0,352
GI	1,75 (1,25-2,5)	1,75 (1,25-2,5)	0,97 (0,378 a 1,56)		

Os dados são apresentados como média±DP, mediana (Q1-Q3), as diferenças intragrupo e intergrupos são apresentadas como IC 95% (li a ls) médioΔ.

As análises baseiam-se em 299 (6MWD, 94 % dos que concluíram o estudo), 243 (QF, 76 % dos que concluíram o estudo), 317 (CAT, 100 % dos que concluíram o estudo) e 316 (CCQ, 99 % dos que concluíram o estudo) doentes.

* Ajustado para o endpoint no início do estudo.

6MWD, distância de 6 minutos de marcha; CAT, teste de avaliação da DPOC; CCQ, questionário clínico sobre a DPOC; GI, grupo de intervenção; QF, força do quadríceps; GCH, grupo de cuidados habituais.

investigadores. Contudo, ao utilizar a medida de AF objetiva, a ausência da ocultação do investigador não terá influenciado o endpoint primário. Ainda assim, reconhecemos que a ausência da ocultação poderá ter influenciado minimamente os resultados da prova 6MWD.

Comparação com outros estudos

Vários estudos utilizaram contadores de passos para obter um retorno em tempo real relativamente à AF, em combinação com a definição de metas em grupos de doentes comparáveis.^{14 15 17} O efeito médio ponderado destes estudos foi uma melhoria de 1259 passos/dia comparativamente com os controlos. Um estudo, que utilizou uma intervenção com pedômetro e encontros presenciais mensais, revelou um efeito significativamente maior.¹⁵ Nesse estudo, a capacidade de exercício estava relativamente bem preservada (463 m 6MWD), proporcionando talvez uma maior janela de melhoria, dado haver uma maior reserva funcional.³⁴ Torna-se claro que os programas de treino com o objetivo específico de aumentar a AF conduzem a melhorias mais amplas no que toca à quantidade de AF comparativamente com a reabilitação³⁵ e com farmacologia.^{11 12} No presente estudo, os doentes do GI tinham uma probabilidade quatro vezes superior de aumentar a AF em >1000 passos. Este incremento foi definido *a priori* porque foi definido como a diferença mínima importante²³ e devido à sua relação com o menor risco de hospitalização e mortalidade relacionadas com a DPOC.³⁶ A presente intervenção foi eficaz independentemente de a AF dos doentes no início do estudo ser superior ou inferior a 5000 passos. A mudança para uma AF mais ativa proporciona benefícios adicionais para a saúde em idosos saudáveis e em populações especiais.³ Isto corrobora a importância de se apontar para um aumento do nível de AF para elevar os doentes acima do «índice de estilo de vida sedentário» de 5000 passos²² ou do limiar «ativo» de 7500 passos.³ O objetivo desta intervenção foi o de melhorar a AF, capacitando os doentes e motivando-os a envolverem-se em mais atividade diária. Não surpreende constatar que a intervenção, embora tendo sido bem-sucedida na melhoria da AF, teve um impacto apenas mínimo na capacidade de exercício e na força muscular. Esta observação está em sintonia com

outras¹⁵ e deve-se provavelmente à reduzida intensidade da AF, insuficiente para melhorar a função esquelética e muscular. Efetivamente, o tempo de AFM aumento apenas 10 min./dia. Isto poderá proporcionar benefícios para a saúde, mas não é um estímulo de treino de exercício adequado para gerar efeitos nos músculos periféricos. Os nossos achados serão provavelmente importantes de uma perspetiva dos cuidados de saúde, já que a presente intervenção poderia facilmente ser combinada com um treino de exercício formal ou outras intervenções com um impacto mais direto na capacidade de exercício, potenciando os efeitos de ambas as intervenções.

Investigação futura

A presente intervenção deve ser encarada como uma ferramenta promissora, dado que cada vez mais doentes têm *smartphone* (a banda larga móvel é o segmento mais dinâmico do mercado das tecnologias de informação e comunicação [TIC], com um aumento de 12 vezes do número de utilizadores em todo o mundo entre 2007 e 2015³⁷). No presente estudo, os doentes foram equipados com o *smartphone*. A intervenção tornar-se-á clinicamente mais disponível e mais económica se os doentes possuírem o seu próprio *smartphone*. Poderá encarar-se a possibilidade de incorporar esta intervenção numa intervenção de cuidados de saúde mais vasta que utilize um *smartphone* (mHealth). Em todo o caso, as ferramentas de treino disponíveis no mercado deverão ser adaptadas aos utilizadores com doenças crónicas. Considerando o efeito limitado desta intervenção na capacidade de exercício, o impacto de administrar esta intervenção de tele treino no contexto de um programa de reabilitação pulmonar ou de uma farmacoterapia otimizada poderia ser alvo de uma investigação futura.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo mostra a eficácia de um programa de tele treino semiautomático de 12 semanas (aplicação instalada num *smartphone*) e um contador de passos que fornece retorno direto sobre o número total de passos diários, o tempo de marcha, o tempo em AF pelo menos moderada e a intensidade dos movimentos durante a marcha em doentes com DPOC, em todo o espectro da doença.

Afiliações dos autores

- ¹KU Leuven, Department of Rehabilitation Sciences, Leuven, Belgium
²University hospitals Leuven, Department of Respiratory Diseases, Leuven, Belgium
³IS Global, Center for research in Environmental epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain
⁴National and Kapodistrian University of Athens, Faculty of Physical Education and Sports Sciences Athens, GR
⁵Department of Epidemiology, University of Zurich, Biostatistics and Prevention Institute, Zurich, Switzerland
⁶ELEGI Colt Laboratory, Centre for Inflammation Research, The Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK
⁷GRIAC-Primary Care, department of general practice and elderly care, University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands
⁸Groningen Research Institute for Asthma and COPD (GRIAC), University of Groningen, University Medical Center Groningen (UMCG), Groningen, The Netherlands
⁹CIBER Epidemiológica y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain
¹⁰Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
¹¹Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, London, UK
¹²Northumbria University, Faculty of Health and Life Sciences, Department of Sport, Exercise and Rehabilitation, Newcastle, UK

Twitter Seguir Nicholas Hopkinson @COPDdoc, The PROactive consortium @PROactiveCOPD, Thierry Troosters @Troosters, Heleen Demeyer @Demeyer_H, Judith Garcia-Aymerich @judithgarciaaym e Elena Gimeno-Santos @EleGim

Agradecimentos Os autores agradecem à Novartis pela sua amável contribuição no desenvolvimento do protocolo. Agradecemos igualmente a Anne Elie Carsin (CREAL, Barcelona) pela verificação dos dados assim como agradecemos a todos os pacientes envolvidos no projeto da intervenção e aos participantes do estudo.

Colaboradores Mr Papp PROactive study group: Thierry Troosters, Wim Janssens, Paul Van den Brande, Heleen Demeyer, Maarten Spruyt, Matthias Loeckx, Miek Hornikx (Leuven), Michael I Polkey, Nicholas S. Hopkinson, Rebecca Tanner, Yogini Raste, Sara Buttery (Londres), Ioannis Vogiatzis, Zafeiris Louvaris (Atenas), Roberto Rabinovich, Claire Yerramasu, Noah Rubio (Edimburgo), Thys Van der Molen, Corina de Jong, Helma Oosterom (Groningen), Milo Puhon, Anja Frei, Gilbert Buesching, Alexandra Strassman, Martin Frey, Alexander Turk, Stephan Keusch, Alice Zürcher (Zurique), Judith Garcia-Aymerich, Ignasi Serra, Elena Gimeno-Santos (CREAL, Barcelona). PROactive consortium: Os membros do The PROactive Consortium são os seguintes Nathalie Ivanoff: Almirall, Barcelona, Espanha; Niklas Karlsson e Solange Corriel-Rohou: AstraZeneca AB, Mölndal, Suécia; Ian Jarrod: British Lung Foundation, London, UK; Damijen Erzen: Boehringer Ingelheim, Nieder-Ingelheim, Alemanha; Mario Scuri: Chiesi Farmaceutici S.A. Parma, Itália; Paul McBride: Choice Healthcare Solutions, Hitchin, UK; Nadia Kamel: European Respiratory Society, Lausanne, Suíça; Margaret Tabberer: GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK; Fabienne Dobbels: Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Bélgica; Pim de Boer: Fundação da Asma - Holanda, Amersfoort, Holanda; Enkeleida Nikai: UCB, Bruxelas, Bélgica; Bill MacNee: University of Edinburgh, Edinburgh, UK.

Contribuições HD, ZL, AF, RR, CdJ, IV, JGA, MIP, MS, RT, CY e TT contribuíram para o protocolo de estudo e ao desenvolvimento da intervenção. HD, ZL, AF, RR, CdJ, ML, SB, NR, MS, RT, CY, HO, GB, AS e IV contribuíram para a recolha de dados. HD, MP, JGA, IS e TT contribuíram para a análise e interpretação dos dados. HD, NH, MIP, JGA, MP e TT contribuíram para a redação do manuscrito. HD, ZL, AF, RR, CdJ, EGS, ML, SB, NR, TVM, NH, IV, MIP, JGA, MP e TT para a revisão do manuscrito. TT é o garante do estudo. Todos os autores tiveram acesso total a todos os dados do estudo e podem assumir a responsabilidade pela integridade dos dados e precisão da análise de dados.

Financiamento O projeto PROactive é financiado pela Iniciativa de Medicamentos Inovadores Joint Undertaking (IMU JU) # 115011. O grupo de estudo Leuven foi apoiado pelo Flemish Research Foundation (concessão # G.0871.13). HD é o destinatário de uma articulação ERS / SEPAR Fellowship (LTRF 2015). ZL é o destinatário de uma bolsa ERS (LTRF 2016). O grupo de estudo de Zurique foi apoiado por uma concessão adicional do Lung League Aargau (organização sem fins lucrativos), bem como pela Swisscom AG que forneceu 30 cartões SIM e o uso de dados de até 1 GB por mês. A contribuição do MIP foi apoiada pela Unidade de Pesquisa Biomédica Respiratória do NIHR no Royal Brompton e Harefield NHS Foundation Trust, Imperial College, Londres, Reino Unido que parte financia do seu salário.

Aviso legal As opiniões expressas nesta publicação são as dos autores e não necessariamente as do NHS, o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde ou do Departamento de Saúde. Os patrocinadores não influenciaram o desenho, conduta e análise do estudo. TT afirma que o manuscrito é honesto, preciso e transparente do estudo relatado. Não há aspectos importantes do estudo que foram omitidos e o estudo foi realizado como planejado.

Conflitos de interesses Nenhum declarado.

Aprovação ética Este estudo foi aprovado pelo Comité de Ética local de cada Centro (Commissie medische ethiek van de universitaire ziekenhuizen KU Leuven (Leuven, S-55919); Medische ethische toetsingscommissie universitair medisch Centrum Groningen (Groningen, Metc 2013.362); Comité de RES Londres-Sul Leste (Londres e Edimburgo, 13 / LO / 1660); Conselho Científico do General "Sotiria" Hospital para doenças do peito (Atenas, 27852 / 7-10-13); Kantonale Ethikkommission Zurich e Ethikkommission Northwest- und Zentralschweiz (Zurique, KEK-ZH-Nr. 2013-0469 e EKNZ2014-192, respectivamente).

Declaração de partilha de dados O conjunto completo de dados e a codificação estatística estão disponíveis com o autor correspondente.

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 distribuam, reformulem, adaptem e usem este trabalho de forma não comercial e que registem licença para os respetivos trabalhos que daí derivem, em termos diversos, desde que o trabalho original seja devidamente citado e que a sua utilização não seja comercial. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>

REFERÊNCIAS

- Kraus WE, Bittner V, Appel L, et al. The National Physical Activity Plan: a call to action from the American Heart Association: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1932–40.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–29.
- Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:80.
- From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. (accessed 28 Jul 2016).
- Van Remoortel H, Hornikx M, Demeyer H, et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013;68:962–3.
- 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.
- Vaes AW, Garcia-Aymerich J, Marott JL, et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur Respir J* 2014;44:1199–209.
- Shrikishna D, Patel M, Tanner RJ, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012;40:1115–22.
- Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009;33:262–72.
- Cindy Ng LW, Mackney J, Jenkins S, et al. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2012;9:17–26.
- Troosters T, Bourbeau J, Maltais F, et al. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ Open* 2016;6:e010106.
- Watz H, Mailänder C, Baier M, et al. Effects of inhaled corticosteroids on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med* 2016;16:95.
- Conn VS, Hafid AR, Brown SA, et al. Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults. *Patient Educ Couns* 2008;70:157–72.
- Altenburg WA, ten Hacken NH, Bossenbroek L, et al. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2015;109:112–21.
- Mendoza L, Horta P, Espinoza J, et al. Pedometers to enhance physical activity in COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2015;45:347–54.
- Field MJ, Institute of Medicine CoEAO. Telemedicine: a guide to assessing telecommunications in health care. Washington DC: National Academy Press, 1996.
- Moy ML, Collins RJ, Martinez CH, et al. An internet-mediated pedometer-based program improves health-related quality-of-life domains and daily step counts in COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2015;148:128–37.
- Middelweerd A, Mollee JS, van der Wal CN, et al. Apps to promote physical activity among adults: a review and content analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11:97.
- Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;42:1205–15.
- Van Remoortel H, Raste Y, Louvaris Z, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoS ONE* 2012;7:e39198.
- 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.
- Tudor-Locke C, Craig CL, Thyfault JP, et al. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day. *Appl Physiol Nutr Metab* 2013;38:100–14.
- Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, et al. The minimal important difference in physical activity in patients with COPD. *PLoS ONE* 2016;11:e0154587.
- Sasaki JE, John D, Freedson PS. Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport* 2011;14:411–16.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319–38.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows—report working party standardization of lung-function tests European-Community for Steel and Coal—official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):5–40.
- Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44:1428–46.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:e15–62.
- Nguyen HQ, Gill DP, Wolpin S, et al. Pilot study of a cell phone-based exercise persistence intervention post-rehabilitation for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:301–13.
- Tabak M, Vollenbroek-Hutten MM, van der Valk PD, et al. A telerehabilitation intervention for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2014;28:582–91.
- Burtin C, Langer D, van Remoortel H, et al. Physical activity counselling during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *PLoS ONE* 2015;10:e0144989.
- Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71: 988–95.
- Alahmari AD, Mackay AJ, Patel AR, et al. Influence of weather and atmospheric pollution on physical activity in patients with COPD. *Respir Res* 2015;16:71.
- Langer D, Demeyer H, Troosters T, et al. The importance of physical activity for COPD health. *ERS Monogr* 2015;69:224–39.
- Spruit MA, Pitta F, McAuley E, et al. Pulmonary rehabilitation and physical activity in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:924–33.
- Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:349–56.
- ICT facts and figures, the world in 2015. accessed on 2–7–2015.

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 glucose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus. **Pneumonia em doentes com DPOC:** Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos. Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados. Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave. **Pneumonia em doentes com asma:** A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 mcg foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 mcg ou placebo. Não foram identificados fatores de risco. **Excipientes:** Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações:** **Frequentes** - Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta. **Doenças do sistema imunitário:** **Raros** - Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes** - Cefaleia **Raros** Tremor. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Raros** - Ansiedade. **Doenças cardíacas:** **Pouco frequentes** - Extra-sístoles, **Raros** - Palpitações, taquicardia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** **Muito frequentes** - Nasofaringite, **Frequentes** - Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonía. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes** - Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes** - Artralgia, 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.

Bim/34_1/2017

Informações Essenciais Compatíveis com o Resumo das Características do Medicamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao Infarmed, I.P. (Tel: +351 21 798 71 40; Fax: +351 21 798 73 97; E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt; internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seraam.frontoffice.seraamhomepage>). **Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas, pó para inalação.** Cada dose administrada (a dose libertada pelo bocal do inalador) contém 396 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 340 microgramas de acilidínio) e 11,8 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Corresponde a uma dose medida de 400 microgramas de brometo de acilidínio (equivalente a 343 microgramas de acilidínio) e uma dose medida de 12 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. Cada dose administrada contém aproximadamente 11 mg de lactose (mono-hidratada). Pó branco ou esbranquiçado num inalador branco com um indicador de dose integrado e um botão de dosagem laranja. Indicações terapêuticas: Brimica Genuair é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **Posologia e modo de administração:** Posologia: A dose recomendada é de uma inalação de Brimica Genuair 340 microgramas/12 microgramas duas vezes por dia. Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível e a dose seguinte deverá ser tomada no horário habitual. Não deve tomar-se uma dose a dobrar para compensar a dose esquecida. Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso da função renal ou hepática. **População pediátrica** - Não existe utilização relevante de Brimica Genuair em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) para a indicação de DPOC. Modo de administração - via inalatória. Os doentes devem ser instruídos sobre o procedimento correto de administração do medicamento. **Contraindicações:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **Advertências e precauções especiais de utilização:** Asma: Brimica Genuair não deverá ser utilizado na asma; não foram realizados estudos clínicos. Broncospasmo paradoxal: Em estudos clínicos, não se observou broncospasmo paradoxal com Brimica Genuair na dose recomendada. No entanto, observou-se broncospasmo paradoxal com outras terapêuticas inalatórias. Nesse caso, o medicamento deverá ser interrompido e deverá ser considerado outro tratamento. Não se destina a utilização em episódios agudos: Brimica Genuair não é indicado para o tratamento de episódios agudos de broncospasmo. Efeitos cardiovasculares: Os doentes que tiveram um enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, angina instável, arritmia recentemente diagnosticada nos últimos 3 meses, QTc (método de Bazett) acima de 470 msec ou que foram hospitalizados nos últimos 12 meses por insuficiência cardíaca das classes funcionais III e IV da "New York Heart Association" foram excluídos dos estudos clínicos, pelo que Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução nestes grupos de doentes. Em alguns doentes, os agonistas β2-adrenérgicos podem produzir aumentos da frequência cardíaca e da tensão arterial e alterações no eletrocardiograma (ECG) tais como aplanamento da onda T, depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo QTc. Caso ocorram estes efeitos, poderá ser necessário descontinuar o tratamento. Os agonistas β2-adrenérgicos de ação prolongada devem ser utilizados com precaução em doentes com antecedentes de ou com prolongamento do intervalo QTc ou tratados com medicamentos que afetem o intervalo QTc. Efeitos sistémicos: Brimica Genuair deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças cardiovasculares graves, doenças convulsivas, tireotoxicose e feocromocitoma. Poderão observar-se efeitos metabólicos de hiperglicemia e hipocalcemia com doses elevadas de agonistas β2-adrenérgicos. Normalmente, a hipocalcemia é transitória, não exigindo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcemia poderá ser potenciada pela hipoxia e pelo tratamento concomitante. A hipocalcemia aumenta a suscetibilidade para arritmias cardíacas. Devido à sua atividade anticolinérgica, Brimica Genuair deverá ser utilizado com precaução em doentes com hiperplasia da próstata sintomática, retenção urinária ou glaucoma de ângulo fechado (ainda que o contacto direto do medicamento com os olhos seja pouco provável). A xerostomia que tem sido observada com o tratamento anticolinérgico pode, a longo prazo, estar associada a cáries dentárias. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** A administração de Brimica Genuair com outros medicamentos contendo anticolinérgicos e/ou agonistas β2-adrenérgicos de longa duração de ação não foi estudada, pelo que a mesma não é recomendada. O tratamento concomitante com derivados da metilxantina, esteróides ou diuréticos não poupadores de potássio poderá potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas β2-adrenérgicos, pelo que se recomenda precaução na sua utilização concomitante. Os bloqueadores β-adrenérgicos podem atenuar ou antagonizar o efeito dos agonistas β2-adrenérgicos. Se forem necessários bloqueadores β-adrenérgicos (incluindo colírios), dá-se preferência a bloqueadores beta-adrenérgicos 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 macrólidos, dado que a ação do formoterol, um componente de Brimica Genuair, no sistema cardiovascular poderá ser potenciada por estes medicamentos. Os medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc estão associados a um aumento do risco de arritmias ventriculares. **Efeitos indesejáveis:** As reações adversas mais frequentemente notificadas com Brimica Genuair foram rinofaringite (7,9%) e cefaleias (6,8%). **Frequentes:** Rinofaringite, infeção do trato urinário, sinusite, abscesso dentário, insónia, ansiedade, cefaleias, tonturas, tremor, fadiga, diarreia, náuseas, xerostomia, mialgia, espasmos musculares, edema periférico e aumento da creatina fosfoquinase no sangue. **Pouco frequentes:** Hipocalcemia, hiperglicemia, agitação, disgeusia, visão turva, taquicardia, prolongamento do QTc no eletrocardiograma, palpitações, distonia, irritação da garganta, estomatite, erupção cutânea, prurido, retenção urinária e aumento da tensão arterial. **Raras:** Hipersensibilidade e broncospasmo, incluindo paradoxal. **Desconhecidas:** Angioedema, reação anafilática. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.):** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suécia. **Representante Local do Titular da A.I.M.:** A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A., Quinta da Fonte, Edifício D. Manuel I, Piso 2 - A, Rua dos Malhões nº. 1, 2770-071 Paço de Arcos, Portugal, Tel: +351 210 935 500

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