

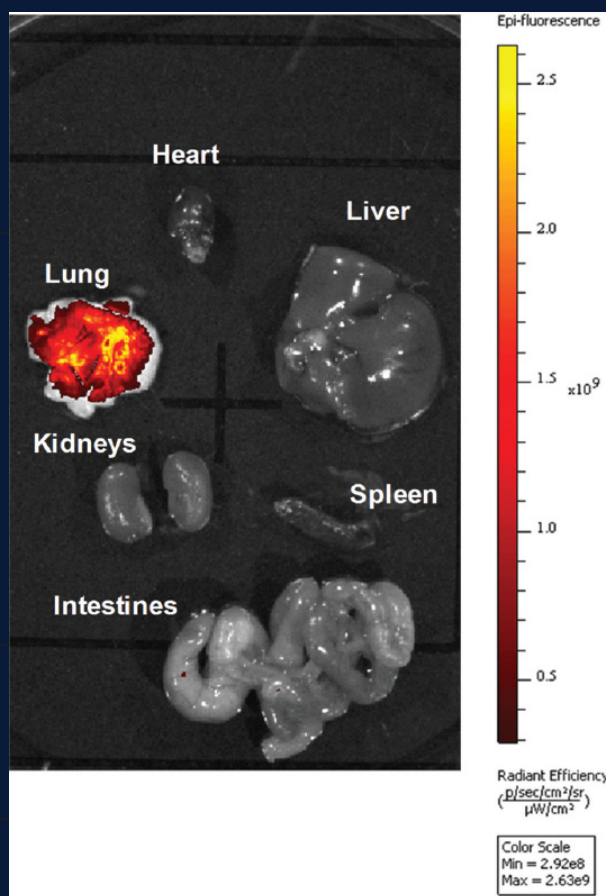
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE

ANORO® ELLIPTA®



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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO ANORO COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como 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 broncodilação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado Não é necessário ajustar a posologia. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. População pediátrica Não existe utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC.
Modo de administração Via inalatória.
CONTRAINDICAÇÕES Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO Asma: Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi

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

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 9.655

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)

M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK) J-L Pepin (France)

R Chambers (UK) M Polkey (UK)

T Coleman (UK) J Quint (UK)

GJ Criner (USA) N Rahman (UK)

J Davies (UK) K Robinson (USA)

A Floto (UK) S Shaheen (UK)

M Griffiths (UK) R Stevens (USA)

L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf

N Hopkinson (UK) (The Netherlands)

S Janes (UK) C Wainwright

B Kampman (UK) (Australia)

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

P Murphy (UK)

President, British Thoracic Society

Professor M Woodhead

Editorial Office

Thorax, BMA House, Tavistock Square,
London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

Disclaimer: Thorax is owned and published by the British Thoracic Society and BMJ Publishing Group Ltd, a wholly owned subsidiary of the British Medical Association. The owners grant editorial freedom to the Editor of Thorax.

Thorax follows guidelines on editorial independence produced by the World Association of Medical Editors and the code on good publication practice of the Committee on Publication Ethics.

Thorax is intended for medical professionals and is provided without warranty, express or implied. Statements in the Journal are the responsibility of their authors and advertisers and not authors' institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the British Thoracic Society or the BMA unless otherwise specified or determined by law.

Acceptance of advertising does not imply endorsement. To the fullest extent permitted by law, the BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for any loss, injury or damage resulting from the use of Thorax or any information in it whether based on contract, tort or otherwise. Readers are advised to verify any information they choose to rely on. Copyright: © 2018 BMJ Publishing Group Ltd and the British Thoracic Society. All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without the prior permission of Thorax. Thorax is published by BMJ Publishing Group Ltd, typeset by Exeter Premedia Services Private Ltd, Chennai, India and printed in the UK on acid-free paper. Thorax (ISSN No: 0040-6376) is published monthly by BMJ Publishing Group and distributed in the USA by Air Business Ltd. Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431.

POSTMASTER: send address changes to Thorax, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA

Índice Volume 2 Número 5

Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

setembro / outubro 2018

Edição Portuguesa N.º 5 setembro / outubro 2018 - Volume 2

197 Editorial

199 Editorial

199 Desigualdades na mortalidade da asma: um caso específico de um problema geral de desigualdades na saúde

202 Duas vias, um doente – linhas de orientação sobre a asma no Reino Unido

204 DPOC e doenças cardiovasculares: está na hora de agir!

206 Artigo principal

206 «Não podemos diagnosticar asma antes dos <inserir idade arbitrária>»

208 Políticas de controlo do tabaco em relação aos resultados a nível da saúde infantil e perinatal

210 Asma

210 Variações persistentes na mortalidade, número de hospitalizações e prevalência nacionais da asma por estatuto socioeconómico e região em Inglaterra

218 Epidemiologia respiratória

218 Estado do índice de massa corporal e obstrução das vias aéreas

periféricas em crianças em idade

escolar: um estudo de coorte baseado na população

226 Tuberculose

226 Elevada prevalência de tuberculose latente e infeção por vírus transmissíveis pelo sangue numa população de sem-abrigo

234 Carta de investigação

234 Doença pulmonar obstrutiva crónica e o risco de 12 doenças cardiovasculares: um estudo baseado na população, utilizando dados de cuidados primários no Reino Unido

237 Alterações na gestão da bronquiolite viral em cuidados primários, no Reino Unido, após publicação das *guidelines* do NICE

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

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

COPE This journal is a member of and subscribes to the principles of the Committee on Publication Ethics www.publicationethics.org.uk

equator network

recycle When you have finished with this please recycle it

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
Email: geral@medjournal.pt
www.medjournal.pt
NIF: 510 542 719

General Manager
António Gonçalves

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

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

Tiragem: 2000 exemplares

Tradução

Tradução de inglês para português,

L10N

MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE
L10N MAKING/TRANSLATION/INVISIBLE
Av. Ressano Garcia, 39-7º Esq. 1070-234 Lisboa
www.l10n.pt
Paginação e impressão
Printipo - Indústrias Gráficas, Lda.
SULIM | Park - Alto da Bela Vista
Estrada de Paço de Arcos, N.º 77 - Pavilhão 20
2735-308 Cacém

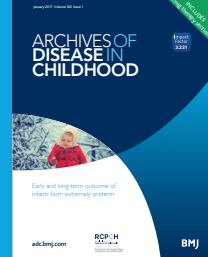
Periodicidade: 6 números anuais

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

Assinatura anual: 30 € - Avulso 7,5 €

A Medjournal não se responsabiliza pela opinião expressa dos autores.

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



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.265

Journal of the Royal College of
Paediatrics and Child Health

Disclaimer: ADC is published by BMJ

Publishing Group Ltd (a wholly owned

subsidiary of the British Medical Association)

and the Royal College of Paediatrics and Child

Health. The owners grant editorial freedom to

the Editor of ADC. ADC follows guidelines on

editorial independence produced by the World

Association of Medical Editors and the code on

good publication practice of the Committee on

Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is

provided without warranty, express or implied.

Statements in the journal are the responsibility

of their authors and advertisers and not authors'

institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the

Royal College of Paediatrics and Child Health

or the BMA unless otherwise specified or

determined by law. Acceptance of advertising

does not imply endorsement.

To the fullest extent permitted by law, the

BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for

any loss, injury or damage resulting from the

use of ADC or any information in it whether

based on contract, tort, or otherwise. Readers

are advised to verify any information they

choose to rely on.

Copyright © 2018 BMJ Publishing Group Ltd

and Royal College of Paediatrics and Child

Health.

All rights reserved; no part of this publication

may be reproduced, stored in a retrieval system,

or transmitted in any form or by any means,

electronic, mechanical, photocopying, recording,

or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group

Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited,

Bengaluru & Chennai, India and printed in the

UK on acid-free paper from sustainable forests.

ADC (ISSN No: 0003-9888) is published

monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is

distributed in the USA by Air Business Ltd.

Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431

and additional mailing offices. POSTMASTER:

send address changes to Archives of Disease

in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet

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

Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 9.655

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic
Society

Professor M Woodhead

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/>.

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)
I Noth (USA)
B Mohkeles (USA)

JL Pepin (France)
M Polkey (UK)
J Quint (UK)
N Rahman (UK)
K Robinson (USA)
S Shaheen (UK)
R Stevens (USA)
A Vonk Noordegraaf (The Netherlands)
C Wainwright (Australia)
T Wilkinson (UK)
P Wolters (USA)

Statistical Editors

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

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Contact Details

Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK

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/>

Customer Support

For general queries and support with subscriptions:

T: +44 (0)20 7111 1105

E: support@bmj.com

W: <https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

Self-archiving and permissions

E: bmj.permissions@bmj.com

W: bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/

Advertising

W: bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/

Display Advertising ROW

Sophie Fitzsimmons

T: +44 (0)20 3655 5612

E: sfitzsimmons@bmj.com

Online Advertising ROW

Marc Clifford

T: +44 (0)20 3655 5610

E: mclifford@bmj.com

Display & Online Advertising Sales Americas

American Medical Communications (AMC)

T: +1 973 214 4374

E: rgordon@americanmedicalcomm.com

Author Reprints

BMJ Reprints Team

E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints ROW

Nadia Gurney-Randall

M: +44 (0)7866 262344

E: ngurneyrandall@bmj.com

Commercial Reprints Americas

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

For all other journal contacts:

<https://thorax.bmj.com/pages/contact-us/>

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2018

Print
£790

Online

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

Personal print or online only and institutional print subscriptions may be purchased online at <http://thorax.bmj.com/pages/subscribe/> (payment by (MasterCard/Visa only).

Residents of some EC countries must pay VAT; for details call us or visit <http://www.bmj.com/company/eu-vat-rates/>

Personal Rates 2018

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

Online only

£182

ISSN 0040-6376 (print)

ISSN 1468-3296 (online)

Editorial

Caros colegas, prezados leitores

Estamos de novo convosco para vos apresentar mais um número da edição em língua portuguesa de artigos selecionados das revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood*.

Este número contém vários artigos que selecionámos e que entendemos serem muito interessantes e importantes contributos para um melhor conhecimento das novidades mais recentes em medicina respiratória. Sendo difícil a seleção dos artigos mais significativos, salientam-se alguns que pela atualidade ou pela importância do tema constituem leituras a não perder.

O primeiro artigo que se destaca é o editorial da autoria de Michael Marmot que nos fala sobre desigualdades na mortalidade da asma como um caso específico de um problema geral de desigualdades na saúde, teorizando que a posição social se traduz em risco aumentado de pior saúde através de muitas vias específicas, psicossociais, ambientais e comportamentais e enfatizando a necessidade de nos continuarmos a focar na mitigação das desigualdades na saúde e respetivas causas. Este editorial remete para o artigo original na página 210: “Variações persistentes na mortalidade, número de hospitalizações e prevalência nacionais da asma por estatuto socioeconómico e região em Inglaterra”.

O segundo artigo, igualmente um editorial, apresenta as contradições entre duas guias de orientação clínica de tratamento da asma no reino Unido: uma produzida pela *British Thoracic Society* (BTS) em colaboração com a *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) e a outra da responsabilidade do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). São várias as contradições, mas a mais significativa diz respeito ao tratamento, uma vez que o NICE recomenda a utilização de broncodilatadores inalados em monoterapia como medicamentos de primeira linha no degrau 1, enquanto a BTS/SIGN passou recentemente a recomendar a utilização de corticosteroides inalados como terapêutica de primeira linha, possivelmente motivada pela constatação de que, em muitas mortes devidas a asma, a dependência excessiva de broncodilatadores de curta duração e subutilização de CI desempenham um papel significativo. Curiosamente, esta controvérsia está na ordem do dia do tratamento da asma ligeira e poderá vir a ser objeto de novidades importantes nas atualizações de recomendações clínicas para o próximo ano.

No artigo seguinte escolhido Jasper V Been e Aziz Sheikh falam-nos das políticas de controlo do tabaco em relação aos resultados a nível da saúde infantil e perinatal e de como as crianças podem beneficiar de políticas que reduzam o tabagismo e a exposição a fumo secundário. Recomendam que os governos devem acelerar a adoção global de políticas ao mesmo tempo que a eficácia de abordagens inovadoras é avaliada cientificamente, de modo a que a proteção contra os malefícios relacionados com o tabaco se torne ainda melhor para alguns dos membros mais vulneráveis da sociedade.

São poucos os estudos que investigaram o impacto do índice de massa corporal (IMC) sobre a função pulmonar durante a infância. O artigo seguinte, de Sandra Ekström *et al* aborda este tema e conclui que o peso excessivo e a obesidade, e, em particular, o peso excessivo persistente na infância e adolescência estão associados a sinais fisiológicos de obstrução das vias aéreas, que também envolvem as vias aéreas periféricas mas conclui que o impacto a longo prazo da obesidade na infância sobre a saúde respiratória tem de ser explorado em maior profundidade.

Robert Aldridge *et al* estudaram 491 de 804 (61,1%) indivíduos sem-abrigo em Londres que aceitaram ser submetidos a rastreio e concluíram que estes apresentam uma prevalência muito elevada de tuberculose de infeção latente e de infeção e coinfeção pelo VHB e pelo VHC, agravada por um fraco envolvimento com os serviços de saúde. Estes achados reforçam a necessidade de um modelo integrado de rastreio e apoio ao tratamento, ao mesmo tempo que sublinham a continuada complexidade encontrada nesta população e o apoio que a mesma necessita da parte de tais serviços.

O último artigo que poderá merecer a atenção prioritária dos leitores é uma interessante carta de investigação de Elliott J Carande e demais colegas que salienta as alterações na gestão da bronquiolite viral em cuidados de saúde primários, no Reino Unido, após a publicação das *guidelines* do NICE. Os autores concluíram que se verificaram pequenas mas significativas melhorias nas percentagens de médicos de família que utilizavam as *guidelines* para medir os níveis de saturação de oxigénio e que proporcionavam orientações por escrito, e reduções apropriadas nos medicamentos prescritos. Trinta e cinco por cento tinha lido as *guidelines* e 25% alterou as suas práticas desde a publicação destas. Embora se tenham verificado melhorias significativas na prescrição relatada de broncodilatadores e antibióticos, os médicos de família continuavam a prescrever broncodilatadores a 31% e antibióticos a 5% dos lactentes em 2016.

Ficam aqui algumas sugestões de leitura, possivelmente as mais relevantes, de um número de artigos já selecionados e de grande qualidade. Esperamos que os leitores as apreciem. Boas leituras!

Porto, 1 de Novembro de 2018

Jaime Correia de Sousa

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
Martin Ward Platt

Archimedes Editor and Social Media

Bob Phillips

Global Child Health Editor
Trevor Duke

Adolescent Health Editor
Donald Payne

Drug Therapy Editor
Dan Hawcutt

Quality Improvement Editor
Claire Lemer

Images Editor
Mark Tighe

Voices, Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors

Rachel Agbeko

Karel Allegaert

Diana Baralle

Martin Bellman

Frances Bu'lock

Tim Cheetham

David Cottrell

Georgina Hall

Peter Hoyer

Stephanie Läer

Vic Larcher

Cynthia Mollen

Colin Powell

John Puntis

A V Ramanan

Andrew Riordan

Helen Sammons

Donna Stephenson

Robert Tasker

Paul Turner

Colin Wallis

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Statistical Editor
Tim Cole

Statistical Advisors

Emmanouil Bagkeris

Mario Cortina Borja

Susan Charman

Sarah Donegan

Lindsay Gray

Sara Godward

Katie Harron

Eirini Koutoumanou

Sarah Nevitt

Snehal Pinto Pereira

Deborah Ridout

Andrea Sherriff

Angie Wade

International Advisors

Zulfi A Bhutta

Leyla Namazova-Baranova

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President

Science & Research

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber



The Journal of the Royal College of Paediatrics and Child Health



ADC is the official journal of NPPG. NPPG members receive online access to *ADC* via the NPPG website.



Don't wait to read the latest *ADC* articles

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2018

Print
£941

Online

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

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

Personal rates 2018

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

Online only

£193

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

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

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons
T: +44 (0)20 7383 6783
E: 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: +1 973 214 4374
E: rgordon@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>

Desigualdades na mortalidade da asma: um caso específico de um problema geral de desigualdades na saúde

Michael Marmot

A doença respiratória foi sempre a «doença britânica». Não sendo a principal causa de morte na Grã-Bretanha, foi a causa que mais marcou a Grã-Bretanha como sendo diferente dos outros países. Da mesma forma, a doença hepática era a «doença francesa». Em ambos os casos, não é difícil imaginar os motivos de tais designações. A preocupação francesa com *le foie* (o fígado) tinha muito a ver com o álcool. Os camponeses franceses eram, em parte, pagos em vinho: 1,5 litros por dia e, no caso dos apanhadores de uva, 5 litros por dia. Durante um certo período, a França encabeçou as tabelas classificativas de consumo anual de álcool por pessoa.

Quanto à «doença britânica», pode ser associada a ar viciado, a fábricas poluidoras, às condições de vida em casas sobrelotadas, que promoviam as infeções, e à exposição a bolores e outros alérgenos, sendo os ingleses adotantes precoces do tabagismo. Dickens, em *Tempos Difíceis*, faz um relato das condições de vida vitorianas:

«Na parte de Coketown onde o trabalho era mais duro... onde a Natureza era tão veementemente mantida fora de portas quanto os ares e gases mortais eram mantidos no interior... onde as chaminés, para que o ar pudesse circular, eram construídas numa imensa variedade de formas atrofiadas e retorcidas».¹

Não que a «Natureza» mantida fora de portas fosse sadia. O ar viciado das cidades industriais da Grã-Bretanha era mal-afamado com fundamento. Pense-se no quadro de 1903 «A Ponte de Waterloo no Nevoeiro» de Monet – ele, que criou o luminoso «Lírios de Água». Era difícil ver, quanto mais respirar. O nevoeiro foi o pano de fundo e, por vezes, o centro da carreira de Sherlock Holmes. Ei-lo, por exemplo, a olhar fixamente através da sua janela em Baker Street, em 1895, à medida que um denso nevoeiro amarelo desce sobre Londres:

«vimos o remoinho gorduroso, castanho escuro, passando por nós e condensando-se em gotas oleosas nos vidros da janela» (citação, p 229).²

Os vitorianos e eduardianos em Londres tinham poucas dúvidas quanto ao nevoeiro, tinha um sabor abominável e fazia-os tossir.

Muito depois do período vitoriano, o grande *smog* (mistura de fumo e nevoeiro) de Londres, em 1952, foi responsável, provavelmente, por 4000 mortes numa semana – embora estimativas subsequentes apontem para um número muito mais elevado.³

E depois, claro, temos o tabagismo, inicialmente altamente prevalente e sem classes. Mas, à medida que o tabagismo epidémico baixou, tornou-se cada vez mais associado à classe: quanto mais baixa a posição socioeconómica, maior a prevalência de tabagismo.

Melhorias em fatores como a qualidade do ar, condições de vida sobrelotadas com ampla promoção de infeções e declínio do tabagismo podem ter contribuído, todos, para a acentuada redução da mortalidade causada por condições respiratórias referida por Gupta *et al* neste número da *Thorax* com artigos do *ADC*.⁴ O que se mantém, no entanto, são as claras desigualdades sociais no que se refere à mortalidade. As pessoas das classes sociais mais baixas têm uma maior probabilidade de sofrer e morrer de doença respiratória.

Não separei, até agora, a asma da sua «prima», a doença pulmonar obstrutiva crónica. Clínica e patologicamente distintas, apresentam, apesar de tudo, padrões epidemiológicos semelhantes e estão relacionadas com um conjunto similar de exposições: qualidade do ar, tabagismo, infeção. A *Lancet Commission on Asthma* (Comissão *Lancet* Sobre a Asma) ofusca ainda mais a clara distinção de três formas: as definições de asma variam largamente entre estudos, a asma na infância pode conduzir a doença pulmonar obstrutiva crónica na idade adulta e existe mais do que um tipo de asma.⁵

Sobre este último aspeto, a existência de mais do que um tipo de asma, o presente estudo é revelador. Em idades iguais ou superiores a 45 anos, a associação com a pobreza é clara, traduzindo-se a maior pobreza em maior mortalidade devida à asma. Contudo, em idades mais jovens, o gradiente vai no sentido oposto, ou seja, maior pobreza traduz-se em menor mortalidade devida à asma. Este achado,

conforme os autores especulam, é consistente com a noção de que a atopia e a doença alérgica podem constituir um fator na asma, em idades mais jovens, sendo estas condições mais frequentes em pessoas jovens, de posição socioeconómica mais elevada. Existe, no entanto, um problema a esclarecer: porque é que a mortalidade em idades mais jovens é mais elevada entre pessoas de grupos mais abastados, quando os sintomas de asma, diagnóstico e internamentos hospitalares são mais frequentes entre os mais pobres? Tem havido especulação, mais do que evidências, quanto à possibilidade de a falta de acesso a cuidados de saúde ser responsável por taxas de morte mais elevadas entre pessoas mais pobres. É improvável que a explicação vá no sentido contrário. Tudo isto leva Gupta *et al* a especular quanto a um tipo mais instável de asma em idades mais jovens.

A ideia mais geral deste último relatório sobre a mortalidade devida à asma é de que, embora a mortalidade tenha diminuído na Grã-Bretanha – a «doença britânica» está a perder o seu «carácter britânico» –, as diferenças socioeconómicas continuam a estar presentes. Tal é consistente com um achado mais geral. A esperança de vida melhorou na Grã-Bretanha, mas as desigualdades continuam a existir e, inclusive, podem estar a aumentar. Em *Fair Society Healthy Lives*, na «*Marmot Review of health inequalities in England*» (Revisão de Marmot de desigualdades na saúde em Inglaterra),⁶ apresentámos a esperança de vida de bairros em Inglaterra, classificados por um índice de carências múltiplas semelhante ao utilizado por Gupta *et al*. Entre o quinto centil de pobreza e o 95.º verificava-se uma lacuna de 7 anos em termos da esperança de vida. No entanto, em áreas mais pequenas, as diferenças eram ainda maiores. Após o incêndio de Grenfell em Londres, estudei as diferenças em termos de esperança de vida no *Royal Borough of Kensington and Chelsea* (Freguesia Real de Kensington e Chelsea). Na área desfavorecida em torno da Torre Grenfell, a esperança de vida dos homens era de menos 14 anos do que na área luxuosa, das embaixadas, da freguesia.⁷

Como devemos interpretar estes gradientes da mortalidade e esperança de vida e, mais importante ainda, o que devemos fazer em relação a eles? O fenómeno que temos de explicar não é somente o gradiente social da asma, mas os gradientes sociais, por vezes mais acentuados, por vezes menos pronunciados, da doença pulmonar obstrutiva crónica, da maioria das doenças cardiovasculares, de muitos,

Correspondência para Dr Michael Marmot, Department of Epidemiology and Public Health, UCL Institute of Health Equity, University College London, London WC1E 7HB, UK; m.marmot@ucl.ac.uk

mas não de todos os cancros, das mortes violentas, de distúrbios mentais, da doença renal, da doença gastrointestinal e de outras doenças. Confrontado com a natureza geral das desigualdades na saúde, a minha reação durante anos foi procurar ideias de suscetibilidade geral, conforme descrito no meu livro, *Status Syndrome*.⁸ Uma parte crucial dessa suscetibilidade geral é psicossocial. De facto, Gupta *et al* citam evidências de que os processos psicossociais contribuem para um quarto das mortes devidas a asma no Reino Unido.

Uma abordagem diferente ao achado de desigualdades sociais em muitas, se não na maioria, das principais causas de morte consiste em afirmar que a suscetibilidade geral está presente não ao nível do indivíduo, mas na natureza das desigualdades na sociedade. Tal está mais próximo da linha de pensamento que assumi no meu livro mais recente, *The Health Gap*.⁹ Existe uma acumulação de vantagens e desvantagens ao longo da vida. O fenómeno geral é que a posição na hierarquia social permite prever a morbilidade e a mortalidade de um vasto leque de doenças específicas. A posição social traduz-se em risco de fraca saúde através de muitas vias específicas, psicossociais, ambientais, comportamentais.

Caso pareça que *The Health Gap* contradiz *Status Syndrome*, eu argumento o contrário. Uma questão é o porquê de quanto mais baixa for a posição na hierarquia social, maior ser a exposição a causas específicas de doenças. No contexto da asma: tabagismo, má qualidade do ar, condições sobrelotadas e risco de infeção, bolor e outros alérgenos. Uma questão diferente é o porquê de, ocorrendo exposi-

ção, as pessoas de posição social mais baixa terem uma maior probabilidade de sofrer morbilidade e mortalidade.

Fundindo estas duas perspetivas, o relatório *Fair Society Healthy Lives* tinha recomendações em seis domínios:

- Proporcionar a todas as crianças o melhor início de vida.
- Educação e formação ao longo da vida.
- Emprego e condições de trabalho.
- Dispor, pelo menos, do rendimento mínimo necessário para levar uma vida saudável.
- Ambientes saudáveis e sustentáveis para viver e trabalhar.
- Uma abordagem de determinantes sociais para prevenção.

Estes seis domínios apresentam desigualdades acentuadas: um gradiente social nos determinantes sociais da saúde. Conforme referi acima, o incêndio em Grenfell incentivou-me a estudar as lacunas em termos de esperança de vida no *Royal Borough of Kensington and Chelsea*. Esta freguesia é a mais desigual em Inglaterra. O salário médio em Kensington e Chelsea é de £123 000, o mais elevado no Reino Unido. Em contraste, a mediana é de £38 700, ou seja, 50% da população tem um salário inferior a este valor. Nenhuma freguesia no Reino Unido apresenta uma lacuna maior entre a média e a mediana. A área em torno da Torre Grenfell está entre os 10% mais pobres das áreas locais do país. Isto significa que as pessoas que crescem nesta área são menos bem-sucedidas no que respeita aos meus seis domínios, comparativamente com as pessoas situadas no intervalo médio de rendimento e

riqueza, as quais são menos bem-sucedidas do que as situadas no topo.

O contributo positivo de Gupta *et al* para este artigo relembra-nos da necessidade de nos continuarmos a focar nas desigualdades na saúde e respetivas causas.

Contribuições MM é o único autor.

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de interesses Nada a declarar.

Consentimento do doente Obtido.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Marmot M. Thorax 2018;73:704–705.

Aceite a 3 de abril de 2018
Publicado primeiro online a 14 de maio de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210714>

Thorax 2018;73:704–705.
doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211573

REFERÊNCIAS

1. Dickens C. Hard Times. London: Bradbury & Evans, 1854.
2. Corton CL. London fog the biography. Cambridge, Massachusetts, USA: The Belknap Press of Harvard University Press, 2015.
3. Bell ML, Davis DL, Fletcher T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. *Environ Health Perspect* 2004;112:6–8.
4. Gupta RP, Mukherjee M, Sheikh A, et al. Persistent variations in national asthma mortality, hospital admissions and prevalence by socioeconomic status and region in England. *Thorax* 2018;73:706–12.
5. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. The Lancet commissions after asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350–400.
6. Marmot M. Fair society healthy lives: the Marmot review; strategic review of health inequalities in England post-2010: [S.l]. The Marmot Review 2010.
7. London DataStore. Life expectancy at birth and age 65 by ward. 2012. <https://data.london.gov.uk/dataset/lifeexpectancy-birth-and-age-65-ward>
8. Marmot M. Status syndrome: how your social standing directly affects your health and life expectancy. London: Bloomsbury Publishing Plc, 2004.
9. Marmot M. The Health Gap. London: Bloomsbury, 2015.

é diferente!¹



no tratamento da Rinite Alérgica²

Referência: 1. Yanez A, et al. Allergy Rhinol. 2016; 7: 1-6. 2. RCM Avamys, Agosto 2017.

RCM disponível a pedido.

As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK.

©2018 empresas do grupo GSK ou sob licença.

Medicamento Sujeito a Receita Médica • Comparticipação: Escalão C • Regime Geral 37%, Regime Especial 52% Para mais informações e em caso de suspeita de acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o Departamento Médico da GlaxoSmithKline.

Telf.: +351 21 412 95 00

O representante local do titular de AIM de Avamys: GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos Lda. • N° Contr. 500 139 962 • Rua Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquiparque-Miraflores-1499-013 Algés • Portugal.

PRT/FF/0002/18(1) Data de preparação: Junho 2018

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATIVELAS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO Avamys **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada pulverização contém 27,5 µg de furoato de fluticasona **FORMA FARMACÉUTICA** Suspensão para pulverização nasal **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Indicado em adultos, adolescentes e crianças (≥ 6 anos) no tratamento dos sintomas da rinite alérgica. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos e adolescentes (> 12 anos):** Dose inicial: duas pulverizações em cada narina 1 x dia (dose diária total, 110 µg). Uma vez obtido o controlo adequado dos sintomas, a redução da dose para uma pulverização em cada narina (dose total diária, 55 µg) poderá ser efetiva para manutenção. A dose deve ser titulada para a menor dose em que é mantido o controlo efetivo dos sintomas. **Crianças (6 a 11 anos):** Dose inicial: uma pulverização em cada narina 1 x dia (dose diária total, 55 µg). Os doentes que não respondam adequadamente a uma pulverização em cada narina 1 x dia poderão fazer duas pulverizações em cada narina 1 x dia. Uma vez obtido o controlo adequado dos sintomas, recomenda-se reduzir a dose para uma pulverização em cada narina 1 x dia. O início de ação foi observado 8h após administração inicial. Podem ser necessários vários dias de tratamento para obter o máximo benefício e o doente deve ser informado que os seus sintomas melhorarão com um uso contínuo e regular. A duração do tratamento deve restringir-se ao período correspondente ao da exposição aos alérgenos. **Crianças (<6 anos):** A segurança e eficácia não foram ainda estabelecidas. **Doentes idosos, Compromisso renal, Compromisso hepático:** Não é necessário ajuste da dose. **Modo de administração:** Uso nasal. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** Efeitos sistémicos dos corticosteroides: Podem ocorrer, particularmente se são prescritas doses elevadas por períodos de tempo prolongados. O tratamento com doses de corticosteroides nasais superiores às recomendadas pode resultar em depressão da função suprarrenal clinicamente significativa. Se houver evidência de utilização de doses superiores às recomendadas, então deverá considerar-se a administração adicional de corticosteroides sistémicos durante períodos de stress ou cirurgia eletiva. A dose de 110 µg de furoato de fluticasona 1 x dia não foi associada à supressão do eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal nos adultos, adolescentes ou crianças. A dose de furoato de fluticasona intranasal deve ser reduzida para a dose mais baixa para a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas da rinite. A sobrecarga sistémica total de corticosteroides deve ser considerada sempre que outras formas de terapêutica corticosteroide sejam prescritas concomitantemente. Se houver razão para suspeitar de compromisso da função suprarrenal, deve tomar-se precaução ao transferir um doente sob tratamento com esteroides sistémicos para furoato de fluticasona. **Perturbações visuais:** Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tóxico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou

outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos. **Atraso no crescimento:** Foi notificado atraso no crescimento em crianças tratadas com corticosteroides nasais nas doses autorizadas. As crianças devem manter a dose eficaz mais baixa possível que permita o controlo adequado dos sintomas. Recomenda-se monitorização regular do crescimento das crianças em tratamento prolongado com corticosteroides nasais. Se o crescimento for retardado, a terapêutica deve ser revista com o objetivo de reduzir a dose de corticosteroide nasal, para a dose mais baixa para a qual é mantido o controlo efetivo dos sintomas. Considerar referir o doente a um pediatra. **Doentes a tomar ritonavir:** Não se recomenda a administração concomitante com ritonavir devido ao risco de aumento de exposição sistémica do furoato de fluticasona. **Doentes com compromisso hepático:** Avamys é submetido a um extenso efeito metabólico de primeira passagem, pelo que é provável que a exposição sistémica do furoato de fluticasona intranasal seja aumentada em doentes com doença hepática grave podendo resultar numa maior frequência de efeitos adversos sistémicos. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas são epistaxe, ulceração nasal e cefaleia. **Doenças do sistema imunitário:** Raros: Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, agiódema, erupção e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** Frequentes: Cefaleias. **Afeções oculares:** Desconhecido: Alterações oculares transitórias, visão turva. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** Muito frequentes: Epistaxe*; Frequentes: Ulceração nasal; Pouco frequentes: Rinalgia, desconforto nasal (ardor nasal, irritação nasal e fossas nasais doridas), secura nasal; Muito raros: Perfuração do septo nasal. **Afeções Musculoesqueléticas e dos Tecidos Conjuntivos (Crianças):** Desconhecido: Atraso do crescimento. *A epistaxe foi geralmente ligeira a moderada na intensidade. Em adultos e adolescentes, a incidência de epistaxe foi maior na utilização de longa duração (mais de 6 semanas) que na utilização de curta duração (até 6 semanas). Nos estudos clínicos pediátricos com duração até 12 semanas, a incidência de epistaxe foi semelhante entre doentes a receber furoato de fluticasona e doentes a receber placebo. **População Pediátrica:** A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas observadas é semelhante ao observado na população adulta. **TITULAR DA AIM** Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Reino Unido **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** agosto 2017. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. Medicamento Sujeito a Receita Médica. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500.

Duas vias, um doente – linhas de orientação sobre a asma no Reino Unido

Stephen J Fowler,¹ Paul M O'Byrne,² Roland Buhl,³ Dominick Shaw⁴

As primeiras «guidelines sobre a asma» amplamente divulgadas surgiram na Austrália e Nova Zelândia, em 1989,¹ seguidas pouco depois pelas da *British Thoracic Society* (BTS) (Sociedade Torácica Britânica), em 1990,² pelo *Expert Panel Report* (Relatório do Painel de Peritos) do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (Instituto Nacional do Coração, Pulmões e Sangue) dos EUA, em 1991,³ e pelo documento de estratégia da *Global Initiative for Asthma* (GINA) (Iniciativa Global para a Asma), em 1995.⁴ Todas beneficiaram de atualizações regulares, com a BTS a colaborar com a *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (Rede Interuniversitária Escocesa de Guidelines) desde 2003 e, mais recentemente, em 2016.⁵ Cada nova iteração das *guidelines* sobre a asma foi elaborada por peritos na área e baseada nas melhores evidências disponíveis. Desconhece-se se estas *guidelines* (ou quaisquer outras) melhoraram os cuidados prestados a pessoas asmáticas. A prevalência da asma continuou a aumentar (apesar de poder ter estabilizado atualmente) e o número geral de mortes não diminuiu, embora esta estatística seja motivada por uma população envelhecida, pois o número de mortes devidas a asma nos jovens, em Inglaterra, baixou, de facto, drasticamente.⁶ É provável, no entanto, que as *guidelines* tenham reduzido a variação no diagnóstico e no tratamento desta doença complexa.

Em 2013, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Cuidados) juntou-se ao grupo das *guidelines*, com uma nova abordagem que incluía uma análise dos aspetos económicos da saúde, bem como da eficácia clínica. A fundamentação do NICE incluía preocupações com o facto de as mortes não estarem a diminuir,

os custos com medicamentos estarem a aumentar e o sobrediagnóstico e o sub-diagnóstico continuarem a constituir um problema significativo. Embora o peso das evidências relativas a cada um destes pontos varie (os custos dos medicamentos estão a aumentar em todos as áreas da medicina e têm sido repetidamente demonstradas taxas de sobrediagnóstico de 30%, mesmo em indivíduos recentemente diagnosticados⁷), todos os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados a pessoas asmáticas, reconhecerão que cada um destes problemas necessita de cuidadosa reflexão. Contudo, o que não foi determinado é se estas falhas se devem à inadequabilidade das *guidelines* existentes. Posta esta hipótese, certamente, a abordagem racional seria testar as atuais *guidelines* comparativamente com uma nova norma proposta, antes do desenvolvimento das *guidelines* do NICE? Mas tal não aconteceu. O NICE publicou as suas *guidelines*⁸ após três períodos de consulta e um estudo de viabilidade, e as pessoas asmáticas e a comunidade de cuidados de saúde não fazem ideia se as novas *guidelines* terão um melhor desempenho, ou serão mais fáceis de implementar, do que a versão da BTS/SIGN. Isto não seria importante se as mensagens gerais contidas nas *guidelines* do NICE fossem semelhantes às que já tinham sido propostas. No entanto não o são. Recentemente, White *et al* (em *Thorax*),⁹ a *Primary Care Respiratory Society* (Sociedade Respiratória de Cuidados Primários)¹⁰ e muitos outros^{11,12} salientaram que as *guidelines* do NICE transmitem conselhos que são diametralmente opostos às orientações da BTS/SIGN em muitas áreas cruciais.

Para o diagnóstico, o NICE insiste que o historial clínico tem de ser apoiado por testes objetivos, enquanto as *guidelines* da BTS/SIGN apoiam a avaliação clínica do médico. Neste aspeto, as *guidelines* do NICE estão muito mais em linha com as recomendações da GINA, estando as recomendações da BTS/SIGN desfasadas da maioria das *guidelines* nacionais e internacionais. A asma é uma doença definida por uma fisiologia característica e, como sabemos, a ligação entre obstrução variável do fluxo respiratório e sintomas é mínima, pelo que confiar no poder de diagnóstico do médico por si só parece ser uma abordagem curiosa. Embora concordemos vivamente que o diagnóstico tem de ser sustentado por

testes objetivos, achamos difícil justificar a ênfase que o NICE colocou na medição do óxido nítrico expirado (FeNO) no algoritmo de diagnóstico, com um patamar de corte proposto de 40 ppb (35 ppb em crianças). Dados obtidos a partir de voluntários saudáveis (não asmáticos), na Suécia, sugerem que o limite superior do normal (LSN) varia de 30 ppb para uma mulher de 30 anos de idade a 51 ppb para um homem de 65 anos de idade, com ajustes adicionais necessários para atopia (tendo os indivíduos atópicos um LSN cerca de 13 ppb superior ao dos não atópicos) e tabagismo (sendo o LSN de fumadores atuais cerca de 5 ppb inferior ao dos não fumadores).¹³ As consequências de se utilizar um valor de corte não ajustado num algoritmo não testado são, como é óbvio, desconhecidas.

De igual modo, o algoritmo de diagnóstico da BTS/SIGN também não faz totalmente sentido. A única via para um diagnóstico de asma, independentemente de existir ou não uma probabilidade clínica elevada ou intermédia (no critério do médico), é através de uma resposta positiva (a qual pode ser determinada inteiramente com base nos sintomas) a esteroides. O potencial para resultados falsos negativos (devido a marcadores insensíveis de resposta ou devido a falta de adesão) e resultados falsos positivos (devido a efeito placebo ou variação natural dos sintomas) não é tido em consideração, assim como não é tido em consideração o facto de nem todos os casos de asma serem responsivos a corticosteroides inalados (CI) de dose baixa e de nem todas as doenças das vias aéreas responsivas a esteroides serem asma.

Provavelmente, a verdade está algures no meio. A asma é um diagnóstico clínico, despoletado por sintomas típicos e apoiado pela demonstração de uma obstrução variável e (parcialmente) reversível do fluxo respiratório. Contudo, a medição da função pulmonar e da responsividade das vias aéreas em cuidados primários é difícil e o FeNO não é útil para determinar ou excluir um diagnóstico de asma. A determinação da responsividade a esteroides (juntamente com outras características da doença, traços tratáveis e fenótipos) deve partir desse ponto.

Guidelines mais contraditórias são apresentadas para a gestão da asma. O NICE recomendou a utilização, em monoterapia, de broncodilatadores inalados como medicamentos de primeira linha, ignorando a sua própria insistência na necessidade de o diagnóstico de asma ser suportado por evidências de inflamação das vias aéreas e de responsividade a esteroides, através de um FeNO elevado – um verdadeiro paradoxo.¹⁴ Recentemente, a BTS/SIGN passou a

¹Division of Infection, Immunity and Respiratory Medicine, School of Biological Sciences, The University of Manchester and Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

²Firestone Institute of Respiratory Health, Department of Medicine, Michael G DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

³Pulmonary Department, Mainz University Hospital, Mainz, Germany

⁴Respiratory Research Unit, University of Nottingham, Nottingham, UK

Correspondência para Dr Stephen J Fowler, Education and Research Centre, Wythenshawe Hospital, Manchester M23 9LT, UK; stephen.fowler@manchester.ac.uk

recomendar a utilização de corticosteroides inalados como terapêutica de primeira linha, possivelmente motivada pela constatação de que, em muitas mortes devidas a asma, a dependência excessiva de broncodilatadores de curta duração e subutilização de CI desempenham um papel significativo.^{15, 16} Na ausência de boas evidências que sustentem qualquer uma das recomendações, os conselheiros especialistas das duas comissões (alguns dos quais fazem parte de ambas) chegaram a conclusões opostas.

A maior controvérsia rodeia a terapêutica adicional inicial. O NICE recomendou montelukaste, em vez da adição de um agonista beta-2 de ação prolongada (LABA, do inglês *long-acting beta-2 agonist*), com base numa redução significativa dos custos, neutralizada por uma redução relativamente pequena no benefício médio. As implicações desta mudança, num ambiente clínico onde a terapêutica combinada de CI/LABA tem sido o princípio de base dos passos 3 a 5 da gestão há 15 anos, não foram tidas em consideração. Uma vantagem importante da terapêutica com CI/LABA sobre o montelukaste reside na redução do risco de exacerbações de asma grave. A adesão ao tratamento com comprimidos para a asma pode muito bem ser maior do que a adesão aos inaladores – significa isto que os doentes podem escolher preferencialmente o comprimido em vez do esteroide inalado? Qual é a probabilidade de os doentes tomarem dois medicamentos diferentes que não têm qualquer *feedback* de eficácia imediato? Por último, muitos doentes terão de pagar duas taxas de receitas médicas, em contraste com os doentes a quem forem prescritas combinações CI/LABA fixas.

Em conclusão, apesar de ambas as *guidelines* cobrirem o diagnóstico e a farmacoterapia de doença crónica, as *guidelines* da BTS/SIGN (tal como as da GINA) são muito mais abrangentes e incluem orientações sobre a asma aguda, asma durante a gravidez e cuidados transitórios, entre muitos outros aspetos.

O NICE reconhece a impossibilidade prática da plena implantação das

suas *guidelines* nesta altura – «...os serviços de cuidados primários devem implementar o que puderem das recomendações, utilizando as abordagens atualmente disponíveis para o diagnóstico até que a infraestrutura para testes objetivos esteja instalada» –, o que nos leva a perguntar porque insistiram em publicar as suas *guidelines*, em vez de centrarem os seus esforços na apresentação de evidências para apoiar esta infraestrutura. Embora reconheçamos e apoiemos a necessidade de escrutinar e renovar regularmente as *guidelines* à luz de novas evidências, a existência de dois conjuntos de recomendações apenas conduzirá a confusão, piores resultados e, potencialmente, custos mais elevados.

A gestão da asma já é complicada e existem atualmente mais opções de tratamento do que nunca. Não necessitamos de *guidelines* variadas e contraditórias, mas sim de testar as evidências e a implementação das atuais recomendações, antes de poderem ser recomendadas alterações, num esforço conjunto que catapultaria o Reino Unido para a linha da frente mundial no campo da investigação dos cuidados de saúde para a asma. Não é claro o porquê de a BTS/SIGN e o NICE não terem decidido que a melhor forma de ajudar as pessoas com esta doença crónica, potencialmente fatal, é trabalharem em conjunto (imaginem-se a desordem que seria se tivéssemos no Reino Unido dois conjuntos de recomendações para a reanimação). É imperativo que isto aconteça, e rapidamente, no interesse da segurança dos doentes.

Contribuições SJF escreveu o primeiro rascunho do manuscrito baseado em discussões entre todos os autores. PMOB, RB e DS reviram o rascunho. Todos os autores aprovaram o manuscrito final submetido.

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de interesses Nos últimos três anos: SJF relata taxas pessoais da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline e Novartis, e financiamento para pesquisa iniciado pela investigadora da Boehringer Ingelheim; PMOB obteve bolsa da AstraZeneca, Medimmune, Novartis e recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca, GSK e Boehringer; A RB relata taxas pessoais da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Novartis, Roche e Teva, da Universidade Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis e Roche à Mainz University. É presidente do comitê alemão de diretrizes para asma desde 2006 e membro do comitê científico da Iniciativa Global para a Asma (GINA) desde 2016; A DS reporta taxas pessoais da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis e Teva e subvenções da GlaxoSmithKline.

Consentimento do doente Não requerido.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Fowler SJ, O'Byrne PM, Buhl R, et al. Thorax 2018;73:797–798.

Aceite a 16 de abril de 2018

Publicado primeiro online a 3 de maio de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211189>

Thorax 2018;73:797–798.

doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211703

REFERÊNCIAS

1. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Asthma management plan, 1989. Med J Aust 1989;151:650–3.
2. Guidelines for management of asthma in adults: I— chronic persistent asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. BMJ 1990;301:651–3.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. J Allergy Clin Immunol 1991;88(3 Pt 2):425–534.
4. National Heart L, and Blood Institute and World Health Organization. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report: Bethesda (MD), 1995.
5. Society BT, Network SIG. British guideline on the management of asthma 2016. <https://www.britthoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016/> (accessed 16 Feb 2018).
6. Statistics OfN. Asthma deaths in England and Wales, 2001 to 2015 occurrences: Office for National Statistics. 2016 <https://www.ons.gov.uk/peop lepop ulation and community/births and deaths/adhocs/deaths/adhocs/005955as thma deathsin england and wales 2001 to 2015 occurrences> (accessed 16 Feb 2018).
7. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA 2017;317:269–79.
8. Excellence NfHaC. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80> (accessed 16 Feb 2018).
9. White J, Paton JY, Niven R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: a look at the key differences between BTS/SIGN and NICE. Thorax 2018;73:293–7.
10. Keeley D, Baxter N. Conflicting asthma guidelines cause confusion in primary care. BMJ 2018;360:k29.
11. Copperfield. What breathtakingly useless guidance: pulse. 2017 <http://www.pulsetoday.co.uk/views/copperfield/what-breath-takingly-useless-guidance/20035751>. article (accessed 16 Feb 2018).
12. Shaw D, Fowler SJ, Walker S. Asthma guidelines— same questions, different answers BMJ Opinion: BMJ. 2017 <https://blogs.bmj.com/bmj/2017/04/12/asthma-guidelines-same-questions-different-answers/> (accessed 16 Feb 2018).
13. Torén K, Murgia N, Schiöler L, et al. Reference values of fractional excretion of exhaled nitric oxide among non-smokers and current smokers. BMC Pulm Med 2017;17:118.
14. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? Eur Respir J 2017;50:1701103.
15. Physicians RCo. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry Report: RCP. 2014 www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/why-asthma-still-kills-full-report.pdf
16. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. Lancet 2017;389:157–66.

DPOC e doenças cardiovasculares: está na hora de agir!

Fernando Sergio Leitao Filho,^{1,2} Don D Sin^{1,2}

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade a nível mundial, responsável por 31% de todas as mortes e reclamando 18 milhões de vidas anualmente.¹ A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), que se caracteriza por uma limitação do fluxo respiratório, sendo habitualmente progressiva e estando associada a inflamação persistente das vias aéreas pequenas, constitui um fator de risco de DCV importante (embora frequentemente subvalorizado).² Por exemplo, o risco atribuível à população de DPOC para mortalidade relacionada com doença cardíaca isquémica é de cerca de 30%, independentemente dos efeitos do tabagismo.³ Na verdade, alguns estudos demonstraram que o risco imposto pela DPOC para o desenvolvimento de DCV pode ser tão grande (se não for maior) como o imposto pelos fatores de risco de DCV bem estabelecidos, como hipertensão e hipercolesterolemia.³ Um estudo mais recente demonstrou que a DPOC está associada a um maior risco de morte cardíaca súbita, com o risco a aumentar mais de três vezes entre doentes com DPOC que tenham um historial de exacerbações frequentes.⁴

Neste número da *Thorax* com artigos do ADC, Morgan *et al* alargam os nossos conhecimentos atuais da relação entre DPOC e DCV, demonstrando que a DPOC constitui um fator de risco significativo para o desenvolvimento de 12 condições de DCV diferentes, incluindo angina, enfarte do miocárdio (EM), insuficiência cardíaca, paragem cardíaca súbita, fibrilhação auricular, aneurisma da aorta abdominal, doença arterial periférica, hipertensão arterial pulmonar, AVC isquémico, AVC hemorrágico e ataques isquémicos transitórios.⁵ Mais importante ainda, demonstraram que os riscos mais elevados foram observados entre indivíduos relativamente jovens com DPOC (35–54 anos de idade), com RR relacionados com estes resultados de DCV a variar entre 3 e 7. Estes achados são algo inesperados tendo em consideração que tanto a DPOC como as DCV são doenças de envelhecimento e senescência (se quiséssemos assumir que esta relação era fruto do acaso ou confundida pelo enve-

lhecimento). Os pontos fortes deste estudo incluem o grande tamanho da amostra (n = 209 909), uma forte inclusão de doentes do sexo feminino (representando quase 50% da coorte), uma boa representação de categorias etárias acima e abaixo da idade média de 65 anos e uma mistura razoável de fumadores atuais e ex-fumadores (rácio de 1:1). Adicionalmente, os autores capturaram integralmente os 12 resultados de DCV (referidos anteriormente) durante o seguimento, assegurando confiança na integridade das variáveis de «exposição» e «resultado» deste estudo. Os autores também utilizaram um algoritmo validado para identificar doentes com DPOC nesta coorte, proporcionando uma segurança adicional do desenho do estudo. Curiosamente, 2,6% dos casos de DPOC incluídos nesta análise eram pessoas que nunca fumaram, de forma semelhante ao mencionado noutros relatórios,⁶ o que levanta a possibilidade de que estes indivíduos tinham outros fatores de risco como asma, doença respiratória infantil ou exposição passiva a fumo de tabaco ou combustíveis de biomassa (apesar de estas informações não estarem disponíveis neste estudo).

Existem algumas limitações, no entanto, que devem ser sublinhadas. Nomeadamente, o estado de tabagismo (expresso como «nunca fumou», «ex-fumador» e «fuma atualmente»), que constitui o fator de risco partilhado mais importante para DPOC e DCV, apenas foi determinado na data mais próxima do diagnóstico de DPOC. Adicionalmente, não foram utilizadas medições objetivas de tabagismo, como as que permitiram a deteção de níveis de cotinina na saliva ou urina ou a medição de concentrações de monóxido de carbono expirado,⁷ e, em 9% da coorte, as informações sobre o estado de tabagismo faltavam completamente. Devido a estes fatores, as RR para cada resultado de DCV foram ajustadas apenas para sexo e consultório de clínica geral. Para analisar a possibilidade de confusão por tabagismo, os autores realizaram uma análise de sensibilidade, recodificando os doentes com DPOC e sem dados sobre o tabagismo como ex-fumadores, tendo obtido resultados semelhantes. As RR também não foram «corrigidas» para outros fatores de risco partilhados (e, consequentemente, potenciais confundidores), incluindo hipertensão, hipercolesterolemia, exposição passiva a fumo de tabaco, poluição atmosférica, obesidade abdomi-

nal ou antecedentes familiares de DCV. Em acréscimo, não existiam informações sobre exacerbações da DPOC, as quais constituem acontecimentos de vida importantes (normalmente despoletados por infeções do trato respiratório) que aumentam o risco de acontecimentos cardiovasculares, incluindo EM e AVC, duas a três vezes.⁸

Não obstante estas limitações, os resultados de Morgan *et al* reforçam o crescente corpo de evidências de que a DPOC, independentemente do tabagismo e de outros fatores de risco partilhados, está causalmente relacionada com DCV.⁵ Apesar de os mecanismos exatos não terem sido devidamente esclarecidos, existem algumas vias interessantes (não mutuamente exclusivas) que foram recentemente reveladas. Primeiro, a DPOC está associada a inflamação pulmonar persistente, a qual pode «derramar» para a circulação sistémica, contribuindo para lesões e dífice endotelial e promovendo a aterosclerose com o decorrer do tempo.⁹ Em segundo lugar, os doentes com DPOC enfrentam um risco acrescido de sofrerem infeções virais e bacterianas do trato respiratório, conduzindo a exacerbações. As exacerbações, por sua vez, aumentam o risco de acontecimentos cardiovasculares agudos. Um estudo recente de Kwong *et al* demonstrou que a infeção aguda do trato respiratório relacionada com o vírus da gripe B aumentava o risco de EM em 10 vezes.¹⁰ O rácio de incidências de EM relacionado com o vírus da gripe A, vírus sincicial respiratório e outros vírus era de 5, 4 e 3, respetivamente, comparativamente com as verificadas durante períodos de controlo (ou seja, não infecciosos). Num modelo murino, Jaw *et al* demonstraram que a infeção aguda do trato respiratório converte placas ateroscleróticas «estáveis» em placas vulneráveis (e conduz a rutura da placa) no espaço de 24 horas após a infeção. Curiosamente, este processo pode ser evitado por via de depleção (ou inibição) da inflamação neutrofílica relacionada com a infeção do trato respiratório.¹¹ Em terceiro lugar, a DPOC está associada a um risco acrescido de arritmias ventriculares,¹² que constituem um risco importante de morte cardíaca súbita. A hipoxia (que normalmente se agrava durante as exacerbações), as alterações eletrocardiográficas (como bloqueio de ramo),¹³ a isquemia miocárdica⁸ e a remodelação ventricular direita (devido a hipertensão pulmonar)¹⁴ são alguns dos principais fatores relacionados com este estado pró-arritmico observado na DPOC. No seu todo, estes e outros dados indicam que os doentes com DPOC enfrentam um elevado risco de DCV e morte relacionada com DCV, em especial, durante períodos de exacerbações.

Quais são as implicações clínicas dos resultados do estudo de Morgan *et al* para

¹Centre for Heart Lung Innovation, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada

²Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

Correspondência para Dr Don D Sin, Centre for Heart Lung Innovation, St Paul's Hospital, Vancouver, BC V6Z 1Y6, Canada; don.sin@hli.ubc.ca

os médicos assistentes? Primeiro, é muito importante avaliar o risco cardiovascular subjacente em doentes com DPOC empregando uma ferramenta clínica com provas dadas, como o Calculador de Risco de Framingham ou outras, e implementar modificações do estilo de vida e intervenções farmacológicas apropriadas, quando necessário, nas situações em que o risco seja considerado inaceitavelmente elevado.¹⁵ Segundo, os doentes com DPOC devem receber anualmente vacinação contra a gripe (a qual demonstrou inequivocamente reduzir o risco de acontecimentos cardiovasculares).¹⁶ Terceiro, no caso dos doentes das categorias de avaliação «C» ou «D» (ou seja, exacerbações frequentes) da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD, do inglês *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), devem ser implementadas terapêuticas agressivas para reduzir o risco de exacerbações.² Os broncodilatadores inalados (com ou sem corticosteroides inalados) são, no geral, seguros e podem, em alguns casos, reduzir o risco de resultados fracos a nível cardiovascular.¹⁷ Em 2015, 50% das mortes a nível mundial foram atribuídas a DCV ou doenças respiratórias como a DPOC.¹⁸ As DCV e a DPOC são ambas evitáveis e tratáveis. Agora é a altura de os pneu-

mologistas, cardiologistas e prestadores de cuidados primários trabalharem lado a lado para implementar as melhores soluções de tratamento, de modo a produzir os melhores resultados para os nossos doentes com DPOC. A DPOC pode ser derrotada, mas apenas se tratarmos a pessoa que está à nossa frente no seu todo e não apenas a doença pulmonar que a afeta.

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

Financiamento Os autores não declararam uma subvenção específica para esta pesquisa de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflito de interesses DDS possui uma Cadeira de Pesquisa no Canadá Nível 1 na COPD.

Consentimento do doente Não requerido.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Leitao Filho FS, Sin DD. Thorax 2018;73:799–800.

Aceite a 26 de março de 2018

Publicado primeiro online a 5 de abril de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210865>

Thorax 2018;73:799–800.

doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211553

REFERÊNCIAS

- GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1151–210.
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557–82.

- Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996;313:711–5. discussion 15–6.
- Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2015;36:1754–61.
- Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of 12 cardiovascular diseases: a population-based study using UK primary care data. *Thorax* 2018;thoraxjnl-2017-210865.
- Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015;70:822–9.
- Obeidat M, Ding X, Fishbane N, et al. The effect of different case definitions of current smoking on the discovery of smoking-related blood gene expression signatures in chronic obstructive pulmonary disease. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1903–9.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091–7.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, et al. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:11–16.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345–53.
- Jaw JE, Tsuruta M, Oh Y, et al. Lung exposure to lipopolysaccharide causes atherosclerotic plaque destabilisation. *Eur Respir J* 2016;48:205–15.
- Yildiz P, Tükek T, Akkaya V, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002;122:2055–61.
- Warnier MJ, Rutten FH, Numans ME, et al. Electrocardiographic characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2013;10:62–71.
- Weir-McCall JR, Liu-Shiu-Cheong PS, Struthers AD, et al. Pulmonary arterial stiffening in COPD and its implications for right ventricular remodelling. *Eur Radiol* 2018;28:3464–72.
- Lee HM, Lee J, Lee K, et al. Relation between COPD severity and global cardiovascular risk in US adults. *Chest* 2012;142:1118–25.
- Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, et al. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730–5.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
- Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 2018;391:1224–36.



NOVA FORMULAÇÃO COM EFEITO PÓS-MUCOATIVO SUSTENTADO⁽¹⁾



**Pulmiben®
Lisina**
Carbocisteína,
lisinato mono-hidratado



1
SAQUETA
DIA*

**AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS**

SEM
SÓDIO

SEM
LACTOSE

SEM
AÇÚCAR

SABORA
LARANJA

40 saquetas

Nome: Pulmiben Lisina Composição: cada saqueta contém 2700 mg de carbocisteína, lisinato mono-hidratado (equivalente a 1500 mg de carbocisteína). Contém aspartamo. Excipientes: ver RCM completo. Forma farmacêutica: pó para solução oral em saqueta. Indicações terapêuticas: adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. Posologia: 1 saqueta de administração: verter o conteúdo da saqueta em meio copo de água e agitar bem com uma colher. Crianças dos 2 aos 12 anos: metade de uma saqueta de 24 em 24 horas. Adultos e adolescentes: uma saqueta de 24 em 24 horas. Contraindicações: úlcera gástrica, gastrite, ativa hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; crianças com menos de 2 anos. Advertências e precauções especiais de utilização: não se recomenda a associação de carbocisteína com fármacos que inibem o reflexo da tosse, já que pode provocar estase do muco fluidificado e dificultar a expectoração. O aumento da expectoração, que se pode observar nos primeiros dias de tratamento como resultado da fluidificação das secreções patológicas, é atenuado progressivamente. Se a sintomatologia persistir por mais de 5 dias ou se se agravar, a situação clínica deve ser reavaliada. Especial atenção nos doentes asmáticos pelo risco de provocar broncospasmo. Nestes casos deve-se interromper o tratamento. Este medicamento contém uma fonte de fenilalanina (aspartamo), o que pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. O medicamento não está contraindicado nos doentes diabéticos. Interações medicamentosas e outras formas de interação: Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitussígenos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito que favorece a depuração mucociliar produzido pela carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos beta-2 (salbutamol, terbutalina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistaminicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). Efeitos indesejáveis: Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas e reações anafiláticas, asma, broncospasmo, dispneia. Muito raros: hemorragia digestiva. Erupções relacionadas com a dose do medicamento: casos isolados de dermatite bolhosa tais como Síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. Medicamento não sujeito a receita médica. Texto elaborado em junho de 2015. RCM entregue em separado. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Consiglieri Pedrosa, 123, Queluz de Baixo, 2730-056 Barcarena.

⁽¹⁾P.C. Braga et al. Long-Lasting Effects on Rheology and Clearance of Bronchial Mucus after Short-Term Administration of High Doses of Carbocysteine-Lysine to Patients with Chronic Bronchitis. *Respiration* 1990;55:353–558.

*Posologia de adultos e adolescentes



GRUPO ITALFARMACO

Rua Consiglieri Pedrosa, nº 123 • Queluz de Baixo
Tel.: 21 434 25 30 • Fax: 21 434 25 37
www.italfarmaco.pt

«Não podemos diagnosticar asma antes dos <inserir idade arbitrária>»

Andrew Bush,^{1,2} Ian Douglas Pavord³

A utilização de corticosteroides inalados (CI) de dose baixa para tratar crianças com asma pode ter um efeito transformador nas suas vidas. E tal é confirmado repetidamente quando são amplamente disponibilizados, pela primeira vez, em ambientes de baixo e médio rendimento.¹ Contudo, a leitura do *National Report on Asthma Deaths* (NRAD)² (Relatório Nacional de Mortes Devidas a Asma), entre outros documentos, mostra claramente que os progressos abrandaram. Em resposta a esta percepção, foi recentemente publicado um Relatório da Comissão de Peritos da *Lancet*.³ Este apontamento analisa algumas das implicações de tal documento para os pediatras.

A primeira sugestão é que a «asma» não é mais do que uma descrição clínica de sintomas como pieira, falta de ar e tosse, da mesma forma que «artrite» descreve articulações vermelhas e dolorosas. Nenhuma delas é um diagnóstico do século XXI. A resposta adequada de uma família cujo filho foi diagnosticado com asma é «que tipo de asma o meu filho tem?» Assim, o Relatório da Comissão de Peritos da *Lancet* propõe que, tanto quanto possível, a doença das vias aéreas deva ser desconstruída em aspetos identificáveis, como limitação do fluxo de ar, inflamação eosinofílica das vias aéreas, infeção das vias aéreas, defesas deficitárias das vias aéreas e sensibilidade e eficácia alteradas do reflexo de tosse. A ênfase está na definição, em particular, de «características tratáveis» de doença das vias aéreas,⁴ que incluem comorbilidades extrapulmonares, como obesidade e rinoconjuntivite alérgica, e de fatores sociais e ambientais, em particular, a adesão. Esta abordagem tem implicações importantes para as crianças em idade pré-escolar e idade escolar, com uma doença das vias aéreas ou doença sistémica associada, sendo também relevante na era dos novos produtos biológicos.

A criança em idade pré-escolar com pieira tem sido tradicionalmente «fenotipada» com base num historial de pieira viral episódica ou pieira despoletada por múltiplos ativadores,⁵ o que é limitado, de muitas formas,⁶ e dificilmente pode ser visto como sendo digno das práticas clínicas do século XXI. Algumas, mas não todas, têm, prova-

velmente, inflamação eosinofílica das vias aéreas e, por conseguinte, podem apresentar resposta a CI. A abordagem da *Lancet* é incentivar a caracterização da doença das vias aéreas. É perfeitamente possível, com paciência e um bom técnico, determinar se existe obstrução fixa ou variável do fluxo respiratório, empregando espirometria, em crianças em idade pré-escolar.⁷ A expetoração induzida pode ser utilizada mesmo em crianças muito pequenas para determinar o estado de infeção,^{8,9} embora a citologia de expetoração induzida não permita prever eosinofilia das vias aéreas,⁹ ao contrário do que se verifica com crianças mais velhas.¹⁰ Existem cada vez mais evidências de que a contagem de eosinófilos no sangue periférico permite prever eosinofilia das vias aéreas⁹ e resposta a CI, tal como a sensibilização atópica¹¹, nenhuma das quais é difícil de determinar, mesmo em cuidados primários. Assim, em vez de «asma não diagnosticada», devemos perguntar «esta criança em idade pré-escolar tem inflamação eosinofílica das vias aéreas e, por conseguinte, pode apresentar resposta a CI?» Temos de abandonar a rotina inerte de tomar decisões de tratamento meramente baseadas numa conversa com um prestador de cuidados que, por definição, relata o estado da criança em segunda mão.

Frequentemente, a questão colocada é «as crianças com, por exemplo, fibrose quística (FQ), displasia broncopulmonar (DBP) e anemia falciforme (AF) têm asma?»¹²⁻¹⁴ Em vez desta, a questão colocada deveria ser «que tipo de doença das vias aéreas têm?» Têm obstrução variável do fluxo respiratório passível de responder a agonistas β -2 inalados ou inflamação eosinofílica responsiva a CI? Portanto, os sobreviventes de DBP têm obstrução fixa e variável do fluxo respiratório, mas sem evidências de inflamação das vias aéreas.¹⁵⁻¹⁹ Demonstrámos que as crianças com AF têm obstrução fixa, mas não variável, do fluxo respiratório, e não apresentam inflamação das vias aéreas, mas outra forma de «asma».²⁰ Consoante a «asma», o tratamento deve ser adaptado apropriadamente.

Embora a diferenciação da doença eosinofílica da doença não eosinofílica constitua um primeiro passo essencial, estamos a aprender que existem mais do que apenas vias TH2 passíveis de causar eosinofilia das vias aéreas.^{21,22} Isto é importante, pois utilizam-se muitos produtos biológicos diferentes que têm por alvo a via TH2²³⁻²⁵ e, no futuro, teremos de descobrir formas de adaptar o produto biológico à asma da criança, o que implica, provavelmente, a definição de endotipos. A alternativa é uma série estéril de ensaios N de 1 com a esperança de encontrar o que é melhor para a criança.

A próxima área importante abordada é a compreensão da evolução inicial das asma. Isto é particularmente importante se quisermos mover o tratamento da asma do mero cuidado paliativo com CI para a prevenção ou cura da doença nas fases iniciais. Um grande número de estudos de coortes de nascimento proporcionou informações importantes sobre antecedentes naturais de pieira precoce, mas as vias moleculares não foram determinadas e não são responsivas a esteroides.²⁶⁻²⁸ A Comissão defende a mudança da abordagem reducionista, que teve tanto sucesso no passado, para uma abordagem de biologia de sistemas, que permita uma abordagem multidimensional e multinível. Novos estudos longitudinais têm de incluir parâmetros de avaliação que reflitam a função pulmonar e compartimentos imunológicos, inflamatórios, metabólicos, genéticos e epigenéticos. Os efeitos profundos do ambiente sobre os endotipos têm de ser modelados, incluindo uma perspetiva de desenvolvimento, pois os compartimentos podem amadurecer a diferentes velocidades. Também é necessário dedicar atenção a outros sistemas além do respiratório, por exemplo, o sistema cardiovascular, endócrino, metabólico e neurológico. O trabalho publicado desde a divulgação do Relatório da Comissão de Peritos da *Lancet* trouxe este tema para a ribalta. Na terceira década, os doentes no tercil de espirometria mais baixo revelam um aumento da mortalidade,²⁹ refletindo, provavelmente, que a espirometria deficitária é o «canário na mina» que indica problemas multisistema.^{30, 31} É necessário um salto qualitativo nas nossas perspetivas de desenvolvimento, sendo o objetivo a compreensão das vias para determinar a asma eosinofílica, biomarcadores para essas vias e uma estratégia para interromper as mesmas, de modo a evitar inflamação eosinofílica a longo prazo^{32, 33} e perda de função pulmonar, cuja duração aumenta enormemente o risco de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) na idade adulta.³⁴

Outra área crucial são os ataques de asma. A débil palavra «exacerbação» não deve ser utilizada, pois transmite às pessoas uma falsa sensação de segurança. Estas ocorrências não devem ser encaradas como um mero incómodo, facilmente solucionado com 3 a 5 dias de prednisolona. Em vez disso, constituem um enorme evento de alerta. O NRAD² sublinhou que estas ocorrências constituem um fator de risco para as mortes devidas a asma e, certamente, são um fator de risco de mais ataques. Os ataques de pieira grave na idade pré-escolar estão associados a progressão para pieira persistente,³⁵ para ataques na idade escolar com espirometria deficitária³⁶ e, consequentemente, DPOC na idade adulta.³⁴ Deve existir tolerância zero para com os ataques de asma. Temos muito a aprender com a cardiologia: um ataque cardíaco despoleta uma resposta direcionada para perceber o que correu mal e que passos preventivos futuros devem ser implementados. O mesmo se deve aplicar aos ataques pulmonares, sejam

¹Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK

²Leukocyte Biology, Imperial College London, National Heart and Lung Institute, London, UK

³Nuffield Department of Medicine, Mathematical Physical and Life Sciences Division, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, UK

Correspondência para Professor Andrew Bush, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, UK; a.bush@rbht.nhs.uk

devidos a asma, FQ^{37, 38} ou discinesia ciliar primária,³⁹ pois não são incómodos transitórios em nenhuma destas doenças. Os membros da Comissão de Peritos também deixam clara a necessidade de repensar a definição de asma grave. O NRAD sublinhou que 60% das mortes devidas a asma se verificaram em pessoas que não satisfaziam a definição atual de asma grave – sem dúvida, um absurdo sem base lógica. O relatório destacou as numerosas características sociais e ambientais que eram tratáveis, mas não foram abordadas, em particular, a adesão aos CI, a utilização excessiva de broncodilatadores e a não comparência a consultas de reavaliação.² A adesão constitui um aspeto particularmente importante que o Relatório da Comissão de Peritos aborda. Não nos podemos limitar a pedir ao doente que siga as indicações – temos de utilizar medidas mais objetivas.⁴⁰ Assim, o Relatório da Comissão de Peritos propõe uma nova e mais ampla definição de asma grave.

Por último, o Relatório da Comissão de Peritos pede uma melhor investigação – um apelo com que todos os pediatras concordam. Necessitamos de investigação em crianças, não podemos simplesmente extrapolar dados dos adultos. Então, se vamos estudar acontecimentos que ocorrem no início da vida, necessitamos de modelos animais de desenvolvimento apropriados,⁴¹ devidamente sensibilizados (quando foi a última vez que observou uma criança que tinha recebido uma injeção intraperitoneal de ovalbumina?). A investigação é uma área na qual é essencial uma melhor fenotipagem. Os estudos de associação pangenómicos (GWAS, do inglês *genome-wide association study*) e outras investigações genéticas têm vindo a tornar-se cada vez mais sofisticados, mas, muitas vezes, os fenótipos clínicos são extremamente rudimentares («asma diagnosticada por médico» – sabemos até que ponto isto é pouco fiável)^{42, 43} ou alguém deu ao doente um inalador por algum motivo. Temos de insistir em melhores definições para aquilo que estamos realmente a estudar. É interessante notar que o gene de suscetibilidade à asma *CDHR3*, que acaba por ser o recetor para o rinovírus C,⁴⁴ não foi detetado em GWAS de grandes dimensões de participantes com «asma», mas apenas num estudo mais pequeno, mais específico, no qual os participantes tinham de ter tido um ataque de pieira grave aguda.⁴⁵ Terá sido devido ao facto de estes doentes não serem «atenuados» por pessoas com sintomas respiratórios não específicos e não relacionados com asma?

Existem implicações importantes para a prestação de cuidados a pessoas asmáticas. Claramente, se o diagnóstico for objetivo e seguro, e a resposta a terapêutica de dose baixa for excelente, não existe necessidade de testes mais aprofundados. No entanto, se a resposta a terapêutica de dose baixa não for boa, em vez de seguir como um sonâmbulo as recomendações das *guidelines*, dando essencialmente mais e mais da mesma terapêutica, sugerimos que o doente deve ser observado num ambiente de espe-

Caixa Sete recomendações do relatório da Comissão de Peritos da *Lancet*

- Evoluir da utilização de termos generalistas para rótulos patológicos que permitam que as *guidelines* para o tratamento sejam mais precisas. Que tipo de asma tenho?
- Passar para além de uma abordagem de controlo da doença no tratamento da asma – já chega dos esteróides e broncodilatadores «da moda».
- Sair de silos associados à idade e à disciplina – observar as trajetórias de desenvolvimento da doença das vias aéreas.
- Fazer análises e testes antes de prescrever tratamento – abandonar a nossa atual cultura de «não testar».
- Tolerância zero para com os ataques de asma – não são recaídas nem exacerbações, mas sim um enorme alerta vermelho.
- Aproveitar ao máximo as novas oportunidades de tratamento nas doenças graves – adaptar o produto biológico ao endotipo.
- Melhorar a investigação – melhor caracterização das populações dos ensaios, melhores modelos animais.

cialidade, onde a fenotipagem possa ser realizada, mesmo que a gestão subsequente seja entregue novamente aos cuidados primários.

O Relatório da Comissão de Peritos termina com sete recomendações (caixa). Trata-se de um documento deliberadamente controverso e destinado a estimular a reflexão. O objetivo ambicioso geral é iniciar uma nova era de terapêutica personalizada para a doença das vias aéreas. Temos de fazer chegar as quantidades certas de CI às vias aéreas certas, não de misturar esteróides na água da torneira; temos de fazer medições, não apenas de nos basear em conversa fiada; e necessitamos, de diversas formas, de avançar para um modo de encarar e investigar a doença das vias aéreas que esteja em consonância com o século XXI. A asma está morta. Deem as boas-vindas às «asmas».

Contribuições AB escreveu o primeiro rascunho. AB e IDP reviram e aprovaram a versão final.

Financiamento AB é um Investigador Sênior do NIHR e foi adicionalmente apoiada pela Unidade de Investigação Biomédica da NIHR Respiratory Disease no Royal Brompton e no Harefield NHS Foundation Trust e no Imperial College London.

Conflito de interesses Nada a declarar

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Para citar Bush A, Pavord ID. Arch Dis Child 2018;103:729–731. Recebido a 6 de outubro de 2017. Revisto a 11 de dezembro de 2017. Aceite a 19 de dezembro de 2017. Publicado primeiro *online* a 5 de janeiro de 2018

Arch Dis Child 2018;103:729–731.
doi:10.1136/archdischild-2017-314180

REFERÊNCIAS

- Soto-Martínez M, Avila L, Soto N, et al. Trends in hospitalizations and mortality from asthma in Costa Rica over a 12- to 15-year period. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:85–90.
- Royal College of Physicians. National review of asthma deaths. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/national-review-asthma-deaths>
- Pavord ID, Beasley R, Agustí A, et al. After asthma – redefining airways diseases. A Lancet commission. *Lancet* 2017. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6. [Epub ahead of print].
- Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410–9.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096–110.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43:1172–7.
- Busi LE, Restuccia S, Tourres R, et al. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax* 2017;72:367–72.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–4.
- Jochmann A, Artusio L, Robson K, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:778–86.
- Lex C, Ferreira F, Zachariewicz A, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1286–91.
- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1608–18.
- Balfour-Lynn IM, Elborn JS. “CF asthma”: what is it and what do we do about it? *Thorax* 2002;57:742–8.
- Gough A, Linden M, Spence D, et al. Impaired lung function and health status in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2014;43:808–16.
- Strunk RC, Cohen RT, Cooper BF, et al. Wheezing symptoms and parental asthma are associated with a physician diagnosis of asthma in children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 2014;164:821–6.
- Vollseter M, Roksund OD, Eide GE, et al. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax* 2013;68:767–76.
- Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, et al. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1137–42.
- Baraldi E, Bonetto G, Zaccello F, et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68–72.
- Suursalmi P, Kopeli T, Korhonen P, et al. Very low birthweight bronchopulmonary dysplasia survivors show no substantial association between lung function and current inflammatory markers. *Acta Paediatr* 2015;104:264–8.
- Carraro S, Piacentini G, Lusiani M, et al. Exhaled air temperature in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1240–5.
- Chaudry RA, Rosenthal M, Bush A, et al. Reduced forced expiratory flow but not increased exhalent nitric oxide or airway responsiveness to methacholine characterises paediatric sickle cell airway disease. *Thorax* 2014;69:580–5.
- Lefauveux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1797–807.
- Wilson SJ, Ward JA, Sousa AR, et al. Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study. *Eur Respir J* 2016;48:1307–19.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98.
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455–66.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Løland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998–2005.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985–97.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006;368:754–62.
- Asquez MM, Zhou M, Hu C, et al. Low lung function in young adult life is associated with early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1399–401.
- Bush A. Low lung function in young adult life is associated with early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2017.
- Povey H, Cameron D. The bird it was that died. *Thorax* 2013;68:1175.
- Sagani S, Malmström K, Pelkonen AS, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:722–7.
- Sagani S, Payne DN, Zhu J, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:858–64.
- Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2015;373:111–22.
- Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, et al. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1101–9.
- O’Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19–24.
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, et al. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:627–32.
- de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66:680–5.
- Sunthar M, Bush A, Hogg C, et al. Recovery of baseline lung function after pulmonary exacerbation in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:1362–6.
- Sulaiman I, Seheult J, MacHale E, et al. A method to calculate adherence to inhaled therapy that reflects the changes in clinical features of asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1894–903.
- Sagani S, Mathie SA, Gregory LG, et al. Pathophysiological features of asthma develop in parallel in house dust mite-exposed neonatal mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:281–9.
- Looijmans-van den Akker I, van Luijn K, Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: a retrospective analysis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e152–e157.
- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Canadian Respiratory Research Network. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017;317:269–79.
- Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:5485–90.
- Bonnyelk K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 2014;46:51–5.

Políticas de controlo do tabaco em relação aos resultados a nível da saúde infantil e perinatal

Jasper V Been,^{1,2,3} Aziz Sheikh^{3,4}

IMPACTO DOS MALEFÍCIOS RELACIONADOS COM O TABACO

A epidemia global de consumo de tabaco continua a causar um impacto considerável de morte e doença prematura.^{1,2} A nível mundial, mais de 1 bilião de pessoas são fumadores regulares, e os custos sociais do tabagismo foram estimados em mais de 1 trilião de libras esterlinas por ano.^{1,3} O tabaco é relevante para a saúde infantil de várias formas. Os nascituros podem sofrer exposição ao tabaco quando as respetivas mães fumam, são expostas a fumo passivo (SHS, do inglês *secondhand smoke*) ou utilizam produtos do tabaco sem combustão. A exposição pré-natal a fumo do tabaco pode conduzir a defeitos congénitos, parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino e nados-mortos.⁴⁻⁶ Após o nascimento, a exposição a SHS aumenta o risco de morte do recém-nascido e lactente, otite média com efusão, infeções do trato respiratório (ITR), doença meningocócica e ataques de asma.^{5,6} Ademais, a exposição ao fumo de tabaco na primeira infância aumenta a probabilidade de a criança vir a tornar-se num fumador anos mais tarde. Neste artigo, abordamos a forma como as medidas de controlo do tabaco podem melhorar os resultados de saúde na primeira infância e sublinhamos lacunas importantes a nível do conhecimento.

CONTROLAR A EPIDEMIA DO TABACO

Com base em tratados internacionais, em particular a Convenção sobre os Direitos da Criança, existe o consenso de que toda a criança deve ter o direito de crescer livre dos efeitos adversos para a saúde do tabaco.⁷ As crianças, em particular quando são pequenas, dependem inteiramente de decisões tomadas por adultos em relação ao tabaco e à exposição ao SHS. As políticas de controlo do tabaco podem ajudar a orientar estas decisões, por exemplo, informando o público quanto aos perigos do consumo de tabaco e da exposição a SHS, proibindo o tabagismo em locais públicos e nos automóveis e reduzindo o tabagismo parental através da diminuição da atratividade de produtos do tabaco, por via de aumento dos preços e da limitação da publicidade. Para ajudar os governos a aplicar o que foi determinado na largamente referendada e internacional *Framework Convention for Tobacco Control* (FCTC) (Convenção Quadro

da OMS para o Controlo do Tabaco), a OMS formulou seis (grupos de) políticas para o controlo do tabaco que os países participantes têm de implementar, representadas pelo acrónimo MPOWER (caixa 1).¹ Evidências amplas demonstram agora o considerável impacto de tais políticas ao nível da redução do consumo de tabaco e da melhoria da saúde da população,^{8,9} inclusive das crianças.

IMPACTO DO CONTROLO DO TABACO SOBRE A SAÚDE INFANTIL

Legislação antitabágica

Uma revisão sistemática recente identificou 35 estudos bem concebidos realizados na América do Norte, Europa e China que avaliaram o impacto da legislação antitabágica sobre a saúde infantil.¹⁰ Meta-análises indicaram que a implementação de políticas antitabágicas estava associada a reduções consideráveis nos resultados adversos para a saúde na primeira infância, incluindo parto prematuro (-3,8%, IC de 95%, -6,4 a -1,2%), ataques de asma graves (-9,8%, IC de 95%, -16,6 a -3,0%) e ITR inferior graves (-18,5%, IC de 95%, -32,8 a -4,2%).¹⁰ Estes efeitos são importantes dado que o parto prematuro e as ITR são os principais fatores contributivos para o impacto global da saúde infantil adversa.¹¹ Em linha com evidências de estudos realizados em adultos,¹² as leis antitabágicas tiveram o maior benefício quando aplicadas de modo abrangente (ou seja, englobando um vasto leque de locais públicos).¹⁰ A legislação antitabágica aparenta exercer o seu efeito através da redução da exposição a SHS entre crianças e mulheres grávidas, reduzindo a prevalência do tabagismo parental e alterando as normas sociais, por exemplo, resultando no facto de muitas pessoas tornarem as suas casas isentas do fumo do tabaco.^{5,6} Ademais, evidências recentes no Reino Unido indicam que a implementação de legislação antitabágica pode ajudar a reduzir a iniciação do tabagismo em idade escolar.¹³

Caixa 1 Medidas de controlo do tabaco MPOWER defendidas pela OMS

- M: monitorizar o consumo de tabaco e políticas de prevenção
- P: proteger as pessoas do fumo do tabaco (por exemplo, legislação antitabágica)
- O: oferecer ajuda para a cessação tabágica
- W: (do inglês *warn*) alertar para os perigos do tabaco
- E: (do inglês *enforce*) implementar proibições à publicidade, promoção e patrocínio do tabaco
- R: (do inglês *raise*) aumentar os impostos sobre o tabaco.

Tributação e outras políticas

A tributação do tabaco constitui a ferramenta mais eficaz para reduzir a prevalência de tabagismo,¹ e foi demonstrado que a aplicação da mesma é benéfica para a saúde perinatal e infantil.¹⁰ Por exemplo, foram demonstradas reduções consistentes na mortalidade infantil no seguimento de aumentos dos impostos/preços do tabaco nos EUA, Canadá e União Europeia.¹⁴⁻¹⁶ Também foram demonstradas melhorias na saúde infantil após a implementação de outras políticas de controlo do tabaco nos EUA¹⁰: a disponibilização pelo governo de serviços de cessação tabágica foi associada a uma redução nas ITR graves,¹⁷ e verificou-se uma redução do número de bebés com baixo peso à nascença após um aumento da idade legal para a compra de cigarros.¹⁸

LACUNAS DE CONHECIMENTO

Impacto de políticas inovadoras

Agora que o impacto das medidas MPOWER está bem determinado,⁸⁻¹⁰ existe a necessidade de avaliar formalmente a eficácia de novas iniciativas de controlo do tabaco na promoção da saúde da população, incluindo a saúde infantil. Isto inclui legislação destinada a reduzir a exposição a SHS em locais públicos exteriores frequentados por crianças, como parques infantis, recreios de escolas e parques, bem como em espaços privados fechados, como os automóveis. Fumar em automóveis pode resultar numa exposição muito elevada a produtos nocivos da combustão do tabaco, e a proibição de fumar em veículos particulares - além de nos públicos - pode efetivamente reduzir a exposição a SHS pelas crianças.^{19,20} Adicionalmente, os adolescentes podem beneficiar de políticas destinadas a reduzir a atratividade do tabagismo, tais como a proibição da exposição de produtos do tabaco em lojas e a introdução de embalagens simples. Na Nova Zelândia, a proibição da exposição foi seguida de uma redução da experimentação e iniciação do tabagismo entre os jovens.²¹ A introdução de embalagens simples na Austrália foi seguida por uma resposta maior do que o esperado entre adolescentes em termos de comportamento de iniciação e desistência.²² São necessários estudos adicionais noutros países nos quais tenham sido implementadas políticas semelhantes, como o Reino Unido, no sentido de reforçar estas observações iniciais. A avaliação do impacto é ainda mais necessária no caso das políticas destinadas a proibir produtos de tabaco aromatizados; tais produtos são particularmente apelativos para os jovens, que tendem erradamente a considerar os mesmos menos nocivos do que os produtos não aromatizados.²³

Controlo do tabaco em países de baixo e médio rendimento (PBMR)

Uma questão particularmente premente é a ausência de estudos de avaliação do impacto sobre a saúde infantil das políticas de controlo do tabaco em PBMR.¹⁰ As tabaqueiras estão a virar-se cada vez mais para os PBMR, que já enfrentam o maior impacto de mortalidade prematura e morbilidade relacionadas com o tabaco.² Por conseguinte, são urgentemente necessários estudos que avaliem a eficácia

¹Division of Neonatology, Department of Paediatrics, Erasmus MC – Sophia Children's Hospital, Rotterdam The Netherlands

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus MC – Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

³Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

⁴Division of General Internal Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Correspondência para Dr Jasper V Been, Division of Neonatology, Department of Paediatrics, Erasmus MC – Sophia Children's Hospital, 3000CB Rotterdam, The Netherlands; j.been@erasmusmc.nl

das políticas de controlo do tabaco em PBMR. Parcerias entre instituições de países de alto rendimento e parceiros em PBMR, apoiadas por iniciativas como o *Global Challenges Research Fund* (Fundo de Investigação de Desafios Globais), oferecem a oportunidade de solucionar esta lacuna de conhecimentos.

Tabagismo em terceira mão (THS, do inglês *thirdhand smoke*)

É muito provável que os potenciais efeitos do THS tenham sido subestimados até agora. O THS são os constituintes do fumo do tabaco que permanecem em superfícies expostas ao mesmo, como roupas, cabelo e pele, e também cortinados, paredes e pavimentos. As crianças podem enfrentar potenciais malefícios decorrentes do THS por via de inalação, absorção cutânea ou ingestão. A natureza persistente do THS foi realçada num estudo recente que demonstrou exposição relevante ao THS por uma percentagem significativa de não fumadores até 2 meses após se terem mudado para uma casa previamente ocupada por fumadores.²⁴ A poluição ambiental do THS está presente nos lares de famílias com lactentes pequenos²⁵ e até num ambiente de cuidados intensivos neonatais, inclusive em incubadoras e nas mãos dos progenitores apesar de estes as lavarem.²⁶ Fumar no exterior é ineficaz na prevenção da exposição a THS no lar²⁵ ou na normalização do risco de sintomas respiratórios entre crianças.²⁷ É necessária investigação para avaliar em maior detalhe os potenciais malefícios associados à exposição a THS na infância, bem como para avaliar a eficácia de iniciativas destinadas a eliminar a exposição.⁶

Cigarros eletrónicos

Os sistemas eletrónicos de administração de nicotina (ENDS, do inglês *electronic nicotine delivery systems*) chegaram ao mercado do tabaco e têm causado muito debate. Embora possam conferir benefícios como abordagem de redução de malefícios entre fumadores habituais, evidências reunidas nos EUA sugerem que os ENDS podem constituir uma «porta de entrada» para o tabagismo entre os jovens.²⁸ Já ocorreram vários casos de lesões causadas por explosão de ENDS e a ingestão acidental de líquidos de recarga de nicotina pode causar lesões graves em crianças pequenas. Apesar de os ENDS evitarem a inalação de produtos de combustão nocivos, pesquisas levantaram preocupações quanto ao seu impacto para a saúde.²⁸ É necessária mais investigação, inclusive sobre o potencial impacto para a saúde da exposição passiva a aerossóis e sobre a utilização de ENDS durante a gravidez. Entretanto, é prudente regulamentar os ENDS tal como se faz com os combustíveis e restringir a sua promoção junto da juventude. Estão disponíveis relatórios abrangentes sobre os ENDS para leitura de apoio.^{28, 29}

IMPLICAÇÕES PARA AS POLÍTICAS E PRÁTICAS Traduzir evidências em políticas

Considerando a grande base de evidências comprobatórias da eficácia do controlo do tabaco na redução da prevalência de tabagismo, da exposição e malefícios relacionados com o SHS e a ratificação da FCTC por 181

países, é significativamente preocupante o facto de as políticas MPOWER apenas terem sido completamente implementadas por uma minoria de países.¹ Para acelerar a adoção global de medidas efetivas de controlo do tabaco, é essencial que os achados das investigações sejam comunicados com sucesso aos decisores políticos. Os investigadores na área devem estar cientes da sua responsabilidade a este respeito e procurar oportunidades de envolver decisores políticos e meios de comunicação, para que ajudem a moldar políticas baseadas em evidências no futuro.³⁰ Adicionalmente, a defesa de políticas antitabágicas por profissionais de saúde ajudou a acelerar a implementação de locais públicos onde é proibido fumar, bem como da proibição de fumar nos automóveis, no Reino Unido,³¹ constituindo um exemplo para outros países que ainda carecem de tais políticas.

Combater o envolvimento da indústria tabaqueira

É importante ter consciência do papel da indústria tabaqueira na frustração dos processos políticos para um controlo efetivo do tabaco, bem como das suas táticas para reduzir a eficácia de tais políticas. Como exemplo, evidências reunidas no Reino Unido indicam que a indústria reage aos aumentos de impostos sobre o tabaco baixando o preço das marcas de cigarros mais baratas, permitindo aos fumadores mudar para cigarros menos dispendiosos e continuando assim a satisfazer o seu vício.³² Um estudo recente realizado em 23 países da União Europeia revelou que esta abordagem está associada a um aumento da mortalidade infantil,¹⁶ o que sublinha a relevância para a saúde pública de se reconhecer e combater tais táticas.

Passos finais do tabaco

Em anos recentes, o desenvolvimento de políticas evoluiu de pensar em como *controlar* o impacto da epidemia do tabaco para a ideia de alcançar uma *sociedade sem tabaco* numa janela temporal específica.³³ Um excelente resumo de políticas promissoras que se encaixam neste conceito de «passos finais do tabaco» foi recentemente apresentado por McDaniel *et al.*³³ Os exemplos incluem a redução do teor de nicotina nos produtos de tabaco, para os tornar menos viciantes, e a proibição de características concebidas para atenuar o carácter desagradável da inalação do fumo de tabaco, como aditivos e filtros. O consumo de cigarros pode ser regulamentado através da criação de licenças de fumador com restrições de idade e limites de compra, ou por via do fornecimento de cigarros mediante receita médica, passada apenas após as tentativas prévias de cessação tabágica terem falhado. Outras abordagens incluem a restrição do número de pontos de venda ou de licenças para a venda de produtos de tabaco e a introdução de quotas para a produção e importação de cigarros. É provável que políticas adicionais e mais inovadoras venham a ser desenvolvidas num futuro próximo, e existe a necessidade de avaliar o potencial das mesmas no que respeita aos benefícios para a população, inclusive as crianças.

CONCLUSÃO

As crianças beneficiam substancialmente de políticas que reduzam o tabagismo e a exposição a SHS. Os governos devem acelerar a adoção global de tais políticas ao mesmo tempo que a eficácia de abordagens inovadoras é avaliada cientificamente, de modo a que a proteção contra os malefícios relacionados com o tabaco se torne ainda melhor para alguns dos membros mais vulneráveis da sociedade.

Contribuições JVB elaborou o manuscrito; AS supervisionou a escrita. **Financiamento** JVB é financiada por bolsas pessoais da Netherlands Lung Foundation (4.2.14.063JO) e do Erasmus MC. AS é apoiada pelo Instituto Farr e pelo Centro de Pesquisa Aplicada do Reino Unido da Asthma.

Conflito de interesses Nada a declarar.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

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

Para citar Been JV, Sheikh A. Arch Dis Child 2018;103:817–819.

Recebido a 18 de novembro de 2017

Revisão a 26 de janeiro de 2018

Aceite a 31 de janeiro de 2018

Publicado primeiro online a 3 de abril de 2018

Arch Dis Child 2018;103:817–819.

doi:10.1136/archdischild-2017-313680

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017. Monitoring tobacco use and prevention policies. 2017 http://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en (accessed 18 Nov 2017).
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885–906.
- National Cancer Institute, World Health Organization. The economics of tobacco and tobacco control. NCI Tobacco control monograph series, 2017.
- Wagito MA, Sheikh A, Duijts L, et al. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. *Paediatr Respir Rev* 2017;22:3–10.
- Faber T, Been JV, Reiss IK, et al. Smoke-free legislation and child health. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16067.
- Pugmire J, Sweeting H, Moore L. Environmental tobacco smoke exposure among infants, children and young people: now is no time to relax. *Arch Dis Child* 2017;102:117–8.
- Toebes B, Giepen ME, Been JV, et al. A missing voice: the human rights of children to a tobacco-free environment. *Tob Control* 2018;27:3–5.
- Gravely S, Giovino GA, Craig L, et al. Implementation of key demand-reduction measures of the WHO Framework Convention on Tobacco Control and change in smoking prevalence in 126 countries: an association study. *Lancet Public Health* 2017;2:e166–74.
- Hoffman SJ, Tan C. Overview of systematic reviews on the health-related effects of government tobacco control policies. *BMC Public Health* 2015;15:5744.
- Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e420–37.
- Kyu JHH, Pinho G, Wagner JA, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr* 2016;170:267–87.
- Tan CE, Glantz SA. Association between smokefree legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a metaanalysis. *Circulation* 2012;126:2177–83.
- Katikireddi SV, Der G, Roberts C, et al. Has childhood smoking reduced following smoke-free public places legislation? A segmented regression analysis of cross-sectional UK school-based surveys. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1670–4.
- Patrick SW, Warner KE, Pordes E, et al. Cigarette tax increase and infant mortality. *Pediatrics* 2016;137:e20152901.
- Sen A, Pierard E. Estimating the effects of cigarette taxes on birth outcomes. *Can Public Policy* 2011;37:257–76.
- Philippidis FT, Lavery AA, Hone T, et al. Association of cigarette price differentials with infant mortality in 23 European Union countries. *JAMA Pediatr* 2017;171:1100–6.
- Hawkins SS, Hristakova S, Gottlieb M, et al. Reduction in emergency department visits for children's asthma, ear infections, and respiratory infections after the introduction of state smoke-free legislation. *Prev Med* 2016;89:278–85.
- Yan J. The effects of a minimum cigarette purchase age of 21 on prenatal smoking and infant health. *East Econ J* 2014;40:289–308.
- Elton-Marshall T, Leatherdale ST, Driessen P, et al. Do provincial policies banning smoking in cars when children are present impact youth exposure to secondhand smoke in cars? *Prev Med* 2015;78:59–64.
- Nguyen HV. Do smoke-free car laws work? Evidence from a quasi-experiment. *J Health Econ* 2013;32:138–48.
- Edwards R, Ajmal A, Healey B, et al. Impact of removing point-of-sale tobacco displays: data from a New Zealand youth survey. *Tob Control* 2017;26:392–8.
- Dunlop S, Perez D, Desai A, et al. Australia's plain tobacco packs: anticipated and actual responses among adolescents and young adults 2010–2013. *Tob Control* 2016.
- Huang LL, Baker HM, Meernik C, et al. Impact of nonmenthol flavours in tobacco products on perceptions and use among youth, young adults and adults: a systematic review. *Tob Control* 2017;26:709–19.
- Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. *Tob Control* 2011;20:e1.
- Northrup TE, Matt GE, Howell ME, et al. Thirdhand smoke in the homes of medically fragile children: assessing the impact of indoor smoking levels and smoking bans. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1290–8.
- Northrup TE, Khan AM, Jacob P, et al. Thirdhand smoke contamination in hospital settings: assessing exposure risk for vulnerable paediatric patients. *Tob Control* 2016;25:e19–23.
- Leung LT, Ho SY, Wang MP, et al. Secondhand smoke from multiple sources, thirdhand smoke and respiratory symptoms in Hong Kong adolescents. *Nicotine Tob Res* 2018;20:192–8.
- National Academies of Sciences Engineering Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. 2018 <https://www.nap.edu/catalog/24952/public-health-consequences-of-e-cigarettes> (accessed 26 Jan 2018).
- McNeill A, Brose A, Calder A, et al. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England. London: Public Health England, 2018. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/680964/evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf
- Lerner C, Cheung CR, Viner R, et al. Health policy research: successes and challenges. *Arch Dis Child* 2015;100:376–9.
- Hopkinson NS, Majeed A, Britton J, et al. Respiratory health professionals call on MPs to vote to ban smoking in cars with children. *BMJ* 2014;348:g1395.
- Gillmore AB, Tavakoli B, Taylor G, et al. Understanding tobacco industry pricing strategy and whether it undermines tobacco tax policy: the example of the UK cigarette market. *Addiction* 2013;108:1317–26.
- McDaniel PA, Smith EA, Malone RE. The tobacco endgame: a qualitative review and synthesis. *Tob Control* 2016;25:594–604.

Variações persistentes na mortalidade, número de hospitalizações e prevalência nacionais da asma por estatuto socioeconômico e região em Inglaterra

Ramyani P Gupta,¹ Mome Mukherjee,² Aziz Sheikh,² David P Strachan¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210714>).

¹Population Health Research Institute, St George's, University of London, London, UK

²Asthma UK Centre for Applied Research, Centre for Medical Informatics, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Correspondência para

Ms Ramyani P Gupta, Population Health Research Institute, St George's University of London, London SW17 0RE, UK; rgupta@sgul.ac.uk

Recebido a 30 de junho de 2017
Revisto a 19 de novembro de 2017

Aceite a 5 de janeiro de 2018
Publicado primeiro online a 14 de maio de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211573>

RESUMO

Contexto O projeto *National Review of Asthma Deaths*, que abrangeu todo o Reino Unido, procurou identificar fatores evitáveis a partir do elevado número de mortes, mas não examinou variações por estatuto socioeconômico (ESE) ou região.

Métodos Utilizamos as mortes devidas a asma em Inglaterra, no período de 2002–2015, obtidas a partir dos registos nacionais de óbitos e resumidas por quintis do Índice de Carências Múltiplas (IMD, do inglês *Index of Multiple Deprivation*) e Região Administrativa (GOR, do inglês *Government Office Region*). As hospitalizações de urgência devido a asma foram obtidas nas *Hospital Episode Statistics* (Estatísticas de Episódios Hospitalares) referentes a Inglaterra, no período 2001–2011. A prevalência de asma foi calculada a partir do inquérito *Health Survey for England 2010* (Inquérito sobre Saúde em Inglaterra, 2010). As associações entre mortalidade, hospitalizações e prevalência e quintil do IMD e região foram estimadas transversalmente, utilizando rácios de taxas de incidência (RTI) ajustados para idade e sexo e, quando possível, tabagismo.

Resultados A mortalidade devida a asma diminuiu entre os grupos mais desfavorecidos nas idades mais jovens. Entre pessoas dos 5–44 anos de idade, nos indivíduos do quintil mais desfavorecido a mortalidade era 19% menor do que nos indivíduos do quintil menos desfavorecido (RTI de 0,81 [IC de 95% 0,69 a 0,96]). Em adultos mais velhos, este padrão era inverso (45–74 anos: RTI de 1,37 [1,24–1,52], ≥ 75 anos: RTI de 1,30 [1,22–1,39]). Em pessoas dos 5–44 anos de idade, a tendência inversa da mortalidade devida a asma contrastava com associações amplamente positivas entre hospitalizações (RTI de 3,34 [3,30–3,38]) e prevalência de sintomas graves (RTI de 2,38 [1,70–3,33]). As tendências de prevalência continuaram a verificar-se após ajuste para tabagismo. Os RTI de mortalidade, hospitalizações e prevalência da asma revelaram uma significativa heterogeneidade entre as regiões inglesas.

Conclusões Apesar da mortalidade, hospitalizações de urgência e prevalência da asma terem diminuído ao longo das últimas décadas, a Inglaterra continua a apresentar significativas variações regionais e a nível do ESE. A relação inversa, previamente não documentada, entre pobreza e mortalidade nos jovens requer investigação mais aprofundada.

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► As variações históricas nos resultados da asma por estatuto socioeconômico (ESE) e região de Inglaterra continuam a existir apesar do declínio das taxas de mortalidade, hospitalização e prevalência?

Que conclusão foi alcançada?

► Continuam a existir diferenças altamente significativas nos padrões regionais e do ESE, com este último a revelar resultados surpreendentemente anómalos nos jovens.

Porque vale a pena ler este artigo?

► O projeto *National Review of Asthma Deaths* (NRAD) (Análise Nacional de Mortes Devidas a Asma) no Reino Unido destacou a importância dos fatores psicossociais nas mortes devidas a asma e confirmamos o papel contributivo da pobreza relativa. Embora as taxas de prevalência de asma grave e de hospitalizações de urgência devido a asma fossem muito mais elevadas em áreas menos abastadas, a mortalidade devida a asma entre crianças e adultos jovens revelou-se mais frequente em áreas mais abastadas. As variações regionais na mortalidade devida a asma previamente relatadas em Inglaterra continuam a existir, mas estão fracamente correlacionadas com a prevalência regional de asma grave.

CONTEXTO

O Reino Unido tem das maiores taxas de mortalidade devida a asma do mundo, entre países de alto rendimento, nos grupos etários mais jovens (pessoas dos 5–34 anos de idade), as maiores taxas de hospitalização devida a asma na Europa e as maiores taxas de sintomas de asma em crianças a nível mundial.¹ O projeto *National Review of Asthma Deaths* (NRAD), uma análise confidencial de mortes causadas pela asma, descobriu que apesar da melhoria nos cuidados da asma verificada em décadas recentes, muitas das mortes continuavam a ser evitáveis.² As variações na prevalência, hospitalizações e mortes devidas à asma por estatuto socioeconômico

Para citar: Gupta RP, Mukherjee M, Sheikh A, et al. Thorax 2018;73:706–712.

(ESE)^{3,4} e região^{5,6} foram realçadas anteriormente, mas abrangem curtos períodos de tempo ou pequenas faixas etárias, ou foram realizadas há vários anos.

O impacto independente do ESE sobre a mortalidade prematura foi comparado com o resultante da inatividade física e do tabagismo,⁷ embora se reconheça que existem relações complexas entre estes e outros fatores de risco de mortalidade. Há muito que se reconhece que o ESE tem um papel significativo nos sintomas de asma relatados, nos diagnósticos médicos, nas taxas de hospitalizações e na mortalidade,^{3,8,9} contudo, os relatos contraditórios dos seus efeitos em crianças e adultos jovens são relativamente poucos.^{4, 10, 11}

À luz do NRAD, que não abordou tendências ao nível do ESE ou geográficas, atualizámos e alargámos análises anteriores^{3,4,6} de modo a ter em consideração as tendências por índice de privação e região, utilizando dados recentes sobre a prevalência, hospitalizações e mortalidade da asma em Inglaterra, que abrangem os últimos 15 anos.

MÉTODOS

Como mostrou uma recente análise extensa do impacto da asma no Reino Unido, a uniformização de definições de asma não era possível em todo o Reino Unido e nem todos os resultados estavam disponíveis por ESE.¹² Por conseguinte, limitámos esta investigação a Inglaterra, que representa 85% da população do Reino Unido. Todas as análises foram realizadas no Stata 12.¹³

Mortes e populações

Os números de óbitos registados em Inglaterra com asma como causa subjacente (Classificação Internacional de Doenças, Versão 10 (CID-10), J45 e J46) registada na certidão de óbito foram obtidos junto do *Office of National Statistics* (ONS) (Gabinete de Estatísticas Nacionais do Reino Unido).¹⁴ Foram incluídas as mortes ocorridas a partir de 2002, depois de a CID-10 ter sido introduzida nos dados de mortalidade no Reino Unido, e até 2015, o último ano disponível. Os dados a nível individual incluíam códigos postais, que foram emparelhados com as posições no Índice de Carências Múltiplas (IMD) inglês de 2010.¹⁵ As mortes por quintil do IMD foram calculadas e variavam de 1 (menos desfavorecidos) a 5 (mais desfavorecidos). Os dados relativos aos óbitos incluíam os condados ingleses, a partir dos quais as nove Regiões Administrativas (GOR) de Inglaterra foram determinadas. As estimativas de população em meados do ano foram obtidas junto do ONS por ano, grupo etário dos 5 anos, sexo, IMD em 2015 e GOR inglesas.¹⁴

Utilizou-se padronização indireta (o cálculo de Rácios de Acontecimentos Padronizados [SER, do inglês *Standardised Event Ratios*]) para comparar a mortalidade devida a asma por quintil do IMD e GOR em Inglaterra. Um SER de 100 representa o rácio padronizado médio, por idade, em Inglaterra.

Os rácios de taxas de incidência (RTI) por IMD e GOR foram calculados utilizando regressão de Poisson para quintil do IMD e GOR como variáveis categóricas ajustando para idade e sexo. As tendências no ESE foram adaptadas utilizando regressões lineares e a adaptação do modelo linear foi testada empregando testes de rácios de verosimilhança.

Os resultados relativos ao IMD foram estratificados em faixas etárias amplas (5–44, 45–74 e 75 anos ou mais). O grupo mais jovem era o grupo em que era improvável a asma ser confundida com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), encontrada em pessoas mais velhas, ou com outras condições respiratórias dos muito jovens. O grupo mais velho foi excluído do NRAD, em parte, porque

«os recursos não o permitiam»,² mas foi incluído aqui para maior integridade. Os resultados regionais foram apresentados para todas as idades acima dos 5 anos. Resultados estratificados por idade conduziram a uma menor fiabilidade estatística.

Hospitalizações de urgência

Os números de hospitalizações de urgência com um diagnóstico primário de asma (CID-10, J45 e J46) por idade, sexo e quintil do IMD, em 2004, foram obtidos a partir das *Hospital Episode Statistics* (HES) relativas a Inglaterra, nos anos civis de 2001–2011.¹⁶ Também obtivemos dados a partir de uma análise das hospitalizações em Inglaterra, nos anos de 2008–12,⁵ que incluíam informações sobre idade, sexo e GOR. Os SER por quintil do IMD e GOR foram calculados utilizando denominadores da população nacional e foram determinados RTI ajustados para idade e sexo.

Health Survey for England

As prevalências de sintomas, diagnóstico e tratamento de asma foram determinadas a partir do *Health Survey for England* (HSE) 2010, o mais recente destes inquéritos anuais a incluir um questionário respiratório detalhado. O HSE é um grande inquérito de âmbito nacional, representativo da saúde nos agregados familiares ingleses em 2010. Entrevistadores com formação específica inquiriram 14 112 adultos e crianças de todas as idades, com taxas de resposta entre 66 e 70%.¹⁷ Foram utilizadas duas medidas de prevalência: a prevalência de asma diagnosticada e tratada por um médico e asma grave recente, conforme detalhado nas notas de rodapé referentes ao quadro 1. O quintil do IMD de 2007, GOR e ponderação de não resposta foram incluídos no HSE de 2010. Foram calculados RTI ajustados para idade e sexo para comparar com os referentes a mortalidade e hospitalizações. O ajustamento adicional para estado de tabagismo («nunca fumou» versus «fuma atualmente»/«já fumou alguma vez») era possível no HSE. Os SER foram determinados por quintil do IMD pelas amplas faixas etárias e por GOR, para todas as idades, devido aos números reduzidos.

Comunicação

Foi utilizada a Declaração STROBE para estudos transversais para orientar a comunicação de resultados.

RESULTADOS

Entre 2002 e 2015, foram registadas em Inglaterra 14 830 mortes devidas a asma, das quais 68% ocorreram no sexo feminino; 1424 foram de pessoas na faixa etária 5–44 anos (255 de jovens dos 5–14 anos), 3993 de pessoas com 45–74 anos e 9388 de pessoas com mais de 75 anos. Entre 2001 e 2011, registaram-se 542 877 hospitalizações de urgência devido a asma em doentes com mais de 5 anos de idade, das quais 60% ocorreram no sexo feminino. No HSE de 2010, de 12 077 pessoas com mais de 5 anos de idade (o número total após ponderação para representação idade-sexo e não resposta), 1156 relataram ter sido diagnosticadas e recebido tratamento para a asma (51% do sexo feminino) e 721 relataram sintomas graves de asma no ano anterior (52% do sexo feminino).

Variação por quintil de privação

O IMD foi emparelhado para 96% das mortes, 99% das hospitalizações e 100% dos inquiridos no inquérito. Os SER para quintis do IMD revelaram padrões distintos por resultado, faixa etária e sexo. Exceto para a mortalidade na faixa etária dos 5–44 anos, verificaram-se rácios de acontecimentos

Quadro 1 Associação do quintil do Índice de Carências Múltiplas (IMD) com os resultados da asma (rácio de taxas de incidência (RTI) com IC de 95%), ajustados para idade e sexo, estratificada por faixa etária: (A) mortalidade, Inglaterra, 2002–2015; (B) hospitalizações de urgência, Inglaterra, 2001–2011; (C) prevalência de asma diagnosticada e tratada por um médico nos últimos 12 meses, Inglaterra, 2010*; (D) prevalência de sintomas recentes de asma grave*, Inglaterra, 2010.

(A) Mortalidade	5–44 anos				45–74 anos				75 anos ou mais			
IMD	N mortes	RTI	IC de 95%		N mortes	RTI	IC de 95%		N mortes	RTI	IC de 95%	
Menos desfavorecidos 1	263	1,00	Referência		765	1,00	Referência		1847	1,00	Referência	
2	291	0,96	0,81	1,13	767	1,07	0,97	1,18	1751	0,94	0,88	1,00
3	244	0,85	0,72	1,02	768	1,11	1,00	1,22	1750	0,95	0,89	1,02
4	297	0,85	0,72	1,01	783	1,28	1,16	1,41	1854	1,14	1,07	1,22
5	275	0,81	0,69	0,96	751	1,37	1,24	1,52	1866	1,30	1,22	1,39
Tendência linear para IMD		0,95	0,91	0,99		1,08	1,06	1,11		1,08	1,06	1,09
(Valor p)		0,006					<0,001			<0,001		
(B) Hospitalizações	5–44 anos				45–74 anos				75 anos ou mais			
IMD	N hospitalizações	RTI	IC de 95%		N hospitalizações	RTI	IC de 95%		N hospitalizações	RTI	IC de 95%	
Menos desfavorecidos 1	40428	1,00	Referência		18309	1,00	Referência		7201	1,00	Referência	
2	47402	1,22	1,20	1,23	23433	1,17	1,15	1,19	8745	1,09	1,06	1,17
3	59025	1,64	1,62	1,66	27775	1,23	1,21	1,25	10044	1,13	1,10	1,27
4	79155	2,28	2,25	2,31	35044	1,47	1,45	1,50	10991	1,23	1,20	1,47
5	113570	3,34	3,30	3,38	49385	2,01	1,98	2,05	12370	1,43	1,39	1,10
Tendência linear para IMD		1,37	1,37	1,37		1,19	1,19	1,20		1,09	1,08	
(Valor p)		<0,001					<0,001			<0,001		
(C) Diagnóstico	5–44 anos				45–74 anos				75 anos ou mais			
IMD	N diagnosticados	RTI	IC de 95%		N diagnosticados	RTI	IC de 95%		N diagnosticados	RTI	IC de 95%	
Menos desfavorecidos 1	123	1,00	Referência		56	1,00	Referência		14	1,00	Referência	
2	136	1,21	0,96	1,54	59	1,41	1,00	1,99	16	1,06	0,54	2,05
3	147	1,31	1,04	1,66	66	1,58	1,13	2,21	13	1,17	0,59	2,32
4	157	1,27	1,01	1,60	87	1,99	1,44	2,75	18	2,06	1,11	3,83
5	184	1,38	1,10	1,73	70	2,14	1,53	2,98	10	1,38	0,67	2,84
Tendência linear para IMD		1,07	1,02	1,12		1,20	1,12	1,29		1,16	1,00	1,34
(Valor p)		0,007					<0,001			0,06		
(D) Sintomas	5–44 anos				45–74 anos				75 anos ou mais			
IMD	N sintomas graves	RTI	IC de 95%		N sintomas graves	RTI	IC de 95%		N sintomas graves	RTI	IC de 95%	
Menos desfavorecidos 1	47	1,00	Referência		36	1,00	Referência		14	1,00	Referência	
2	59	1,47	1,01	2,13	37	1,36	0,89	2,10	14	0,99	0,51	1,78
3	71	1,77	1,23	2,53	53	1,92	1,28	2,88	11	0,87	0,43	3,86
4	94	2,00	1,42	2,84	65	2,35	1,59	3,48	20	2,12	1,16	2,32
5	113	2,38	1,70	3,33	79	3,85	2,65	5,59	8	1,10	0,52	1,32
Tendência linear para IMD		1,22	1,13	1,31		1,39	1,28	1,51		1,13	0,97	
(Valor p)		<0,001					<0,001			0,12		

*Asma diagnosticada e tratada por um médico; uma combinação das questões: «Alguma vez lhe foi dito por um médico ou enfermeiro que tinha asma?» E «Ao longo dos últimos 12 meses, utilizou um inalador, bomba ou nebulizador prescrito por um médico para tratar asma, pieira ou assobio, ou dificuldade em respirar?». Asma grave recente; uma combinação de qualquer um dos seguintes: nos últimos 12 meses teve uma ou mais perturbações do sono por semana devido a pieira/assobio no tórax, verificou nos últimos 12 meses que a pieira ± assobio interferia com atividades normais «um pouco» ou «bastante», sentiu sintomas de asma «todos os dias» ou «na maioria dos dias», teve dificuldade em adormecer um ou mais dias devido a sintomas de asma habituais, na última semana, ou teve sintomas de asma habituais durante o dia, um ou mais dias, na última semana.

amplamente crescentes, com o aumento da pobreza em todos os grupos etários no que diz respeito a mortalidade, hospitalizações e sintomas graves. Todos revelaram tendências lineares estatisticamente significativas, exceto no caso dos sintomas no grupo de pessoas com 75 anos ou mais, no qual o número de inquiridos foi pequeno. Em contraste, em pessoas dos 5–44 anos de idade, verificou-se um padrão de mortalidade devida a asma decrescente em áreas mais desfavorecidas. A asma diagnosticada e tratada por um médico revelou resultados mistos entre grupos etários e de sexo, com um claro aumento associado a pobreza apenas no grupo etário dos 45–74 anos.

Em pessoas do sexo feminino dos 5–44 anos, os SER relativos à mortalidade diminuíram amplamente com o aumento da pobreza, enquanto que, em pessoas do sexo masculino, o padrão se revelou mais misto (figura 1A). Neste grupo etário mais jovem, verificou-se uma queda de 5% (IC de 95% 1 a 9%), em média, nos RTI ajustados para idade e sexo da mortalidade devida a asma, dos menos desfavorecidos para os mais desfavorecidos (teste para tendência a partir de regressão linear, $P = 0,006$, quadro 1A). Em pessoas dos 45–74 anos, a tendência verificou-se no sentido oposto, com os SER a aumentarem

do quintil menos desfavorecido para o quintil mais desfavorecido, tanto em homens como em mulheres. Verificou-se um aumento significativo de 8% (IC de 95% 6 a 11%) nos RTI no quintil do IMD crescente. Em pessoas com mais de 75 anos, verificou-se um aumento semelhante da mortalidade com o aumento da pobreza, mas com um padrão em forma de U. Estes diferenciais de mortalidade revelaram-se amplamente consistentes ao longo do tempo, mas os números por ano eram reduzidos na faixa etária mais jovem, impedindo a análise detalhada. As taxas de mortalidade médias em pessoas de 5–44 anos de idade revelaram-se mais elevadas nas áreas mais abastadas, nos períodos 2002–2005, 2006–2010 e 2011–2015 (7,0, 6,2 e 5,2 por milhão para o quintil menos desfavorecido comparativamente com 6,6, 5,3 e 3,8 no quintil mais desfavorecido). Em contraste, entre as pessoas de 45–74 anos de idade, as taxas de mortalidade revelaram-se mais baixas no quintil menos desfavorecido comparativamente com o quintil mais desfavorecido (20,8, 15,5 e 11,9 comparativamente com 27,9, 19,8 e 17,5), em cada um destes três períodos temporais.

Nem a tendência do IMD nas hospitalizações de urgência devido a asma (figura 1B), nem a tendência da prevalência

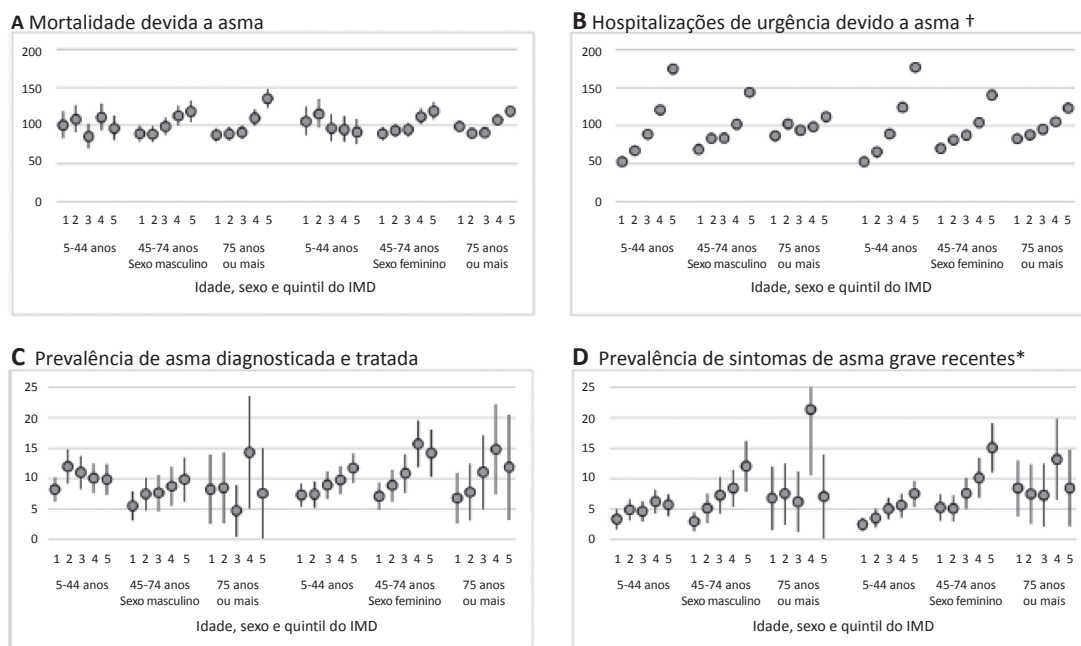


Figura 1 Variações do estatuto socioeconómico nos resultados da asma em Inglaterra, rácios de acontecimentos padronizados por Índice de Carências Múltiplas (IMD; 1 é o menos desfavorecido), sexo e faixa etária, com barras de IC de 95%: (A) mortalidade, 2002–2015, mortalidade segundo o *Office for National Statistics*; (B) hospitalizações de urgência, 2001–2011, Hospital Episode Statistics; (C) prevalência de asma diagnosticada e tratada por um médico, 2010*, *Health Survey for England 2010*; (D) prevalência de asma grave recente, 2010*, *Health Survey for England 2010*. Notas de rodapé. *IC de 95% demasiado pequeno para ser visível. *Asma diagnosticada e tratada por um médico; uma combinação das questões: «Alguma vez lhe foi dito por um médico ou enfermeiro que tinha asma?» E «Ao longo dos últimos 12 meses, utilizou um inalador, bomba ou nebulizador prescrito por um médico para tratar asma, pieira ou assobio, ou dificuldade em respirar?». Asma grave recente; uma combinação de qualquer um dos seguintes: nos últimos 12 meses teve uma ou mais perturbações do sono por semana devido a pieira/assobio no tórax, verificou nos últimos 12 meses que a pieira ± assobio interferia com atividades normais «um pouco» ou «bastante», sentiu sintomas de asma «todos os dias» ou «na maioria dos dias», teve dificuldade em adormecer um ou mais dias devido a sintomas de asma habituais, na última semana, ou teve sintomas de asma habituais durante o dia, um ou mais dias, na última semana. Dados apresentados sob a forma de prevalências simples (%) devido aos números reduzidos.

de asma (figura 1C, D), revelaram estas mesmas diferenças específicas por idade. No grupo etário das pessoas de idade < 45 anos verificou-se um aumento de mais de três vezes nas hospitalizações devidas a asma, no quintil do IMD mais desfavorecido, comparativamente com o quintil menos desfavorecido (RTI = 3,34, 3,30–3,38, quadro 1B), um aumento para o dobro no grupo etário dos 45–74 anos (RTI = 2,01, 1,98–2,05) e um aumento de 43% na faixa etária mais velha. As diferenças na prevalência de asma diagnosticada e tratada, bem como de asma grave, revelaram padrões semelhantes, embora fossem menores do que as verificadas para as hospitalizações e maiores do que as verificadas para a mortalidade (quadro 1C, D). A interpretação da prevalência relativa no grupo etário mais velho foi dificultada pelos pequenos números de inquiridos. O ajuste das prevalências para tabagismo, possível apenas nos dados do inquérito, resultou numa pequena atenuação no padrão, de outro modo semelhante, de taxas por IMD (quadro suplementar 1 disponível [online](#)).

Variação por região de Inglaterra

A GOR estava disponível para todas as mortes, hospitalizações e inquiridos no inquérito, revelando variações regionais significativas em todos os resultados. As taxas de mortalidade eram mais elevadas na região West Midlands, tanto no sexo masculino como no sexo feminino (figura 2A), sendo cerca de um terço mais elevadas do que a média em Inglaterra (sexo masculino: SER = 134, IC de 95% 124 a 145; sexo feminino: SER = 127, 120 a 134). Os RTI ajustados para idade e sexo refletiam estes padrões e revelaram heterogeneidade significativa por região ($P < 0,001$, quadro suplementar 2 disponível [online](#)).

As maiores taxas de hospitalizações de urgência verificaram-se na região noroeste (figura 2B, sexo masculino: SER = 141, 139 a 143; sexo feminino: SER = 129, 128 a 131).

Mais uma vez, os RTI ajustados refletiam estes padrões e revelaram heterogeneidade regional significativa ($P < 0,001$, quadro suplementar S2 disponível [online](#)).

Verificaram-se diferenças ligeiramente menores nos SER da prevalência de asma diagnosticada e tratada por um médico, dos mais elevados no noroeste para os mais baixos no sudeste. Os SER de sintomas de asma grave revelaram-se mais elevados no nordeste e mais baixos no sudeste, no caso do sexo masculino, e no este de Inglaterra, no caso do sexo feminino. Apesar dos menores números na amostra do inquérito, verificou-se heterogeneidade significativa nos RTI ajustados de medidas de prevalência entre regiões ($P = 0,005$ para asma diagnosticada e tratada e $P = 0,04$ para asma grave).

Embora os SER de mortalidade e hospitalização fossem mais elevados na região de West Midlands, as prevalências de asma diagnosticada e sintomas graves eram inferiores à média nacional nessa região. No geral, verificou-se pouca congruência entre resultados por GOR ($r < |0,43|$ para todas as correlações, quadro suplementar 3 disponível [online](#)). A exceção foi a correlação entre pessoas que relataram sintomas graves e as hospitalizações de homens e mulheres combinadas de 0,60 ($P = 0,01$ para teste de independência de Spearman).

DISCUSSÃO

Declaração de principais achados

Demonstrámos que apesar das bem conhecidas reduções recentes nas taxas nacionais de mortalidade e hospitalização devidas à asma,¹⁸ continuam a existir diferenças significativas por ESE e região. Também destacámos um padrão pouco habitual e inesperado de uma modesta, mas significativa diminuição das mortes devidas a asma com níveis crescentes de pobreza relativa, em crianças e adultos de idade < 45 anos.

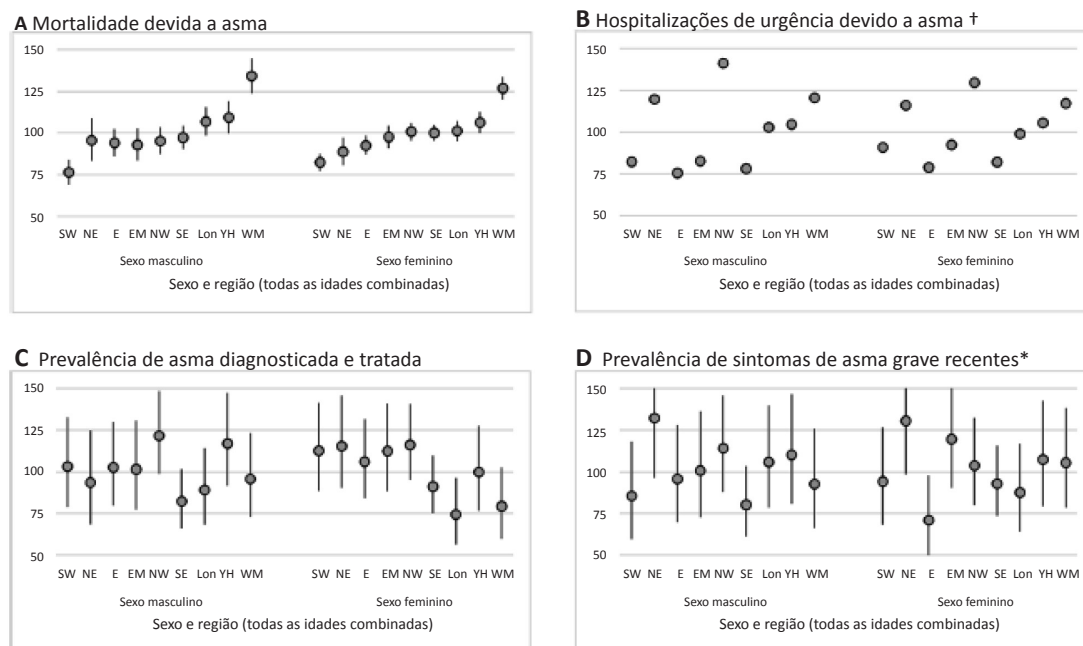


Figura 2 Variações regionais nos resultados da asma em Inglaterra, rácios de acontecimentos padronizados por Região Administrativa e sexo, com barras de IC de 95%, classificadas pelos rácios de acontecimentos padronizados (SER) para mortalidade nos sexos masculino e feminino combinados: (A) mortalidade, 2002–2015, mortalidade segundo o ONS; (B) hospitalizações de urgência, 2008–12, *Hospital Episode Statistics*; (C) prevalência de asma diagnosticada e tratada por um médico, 2010, *Health Survey for England 2010*; (D) prevalência de asma grave recente, 2010*, *Health Survey for England 2010*. Notas de rodapé. †IC de 95% demasiado pequeno para ser visível.

*Asma diagnosticada e tratada por um médico; uma combinação das questões: «Alguma vez lhe foi dito por um médico ou enfermeiro que tinha asma?» E «Ao longo dos últimos 12 meses, utilizou um inalador, bomba ou nebulizador prescrito por um médico para tratar asma, pieira ou assobio, ou dificuldade em respirar?». Asma grave recente; uma combinação de qualquer um dos seguintes: nos últimos 12 meses teve uma ou mais perturbações do sono por semana devido a pieira/assobio no tórax, verificou nos últimos 12 meses que a pieira ± assobio interferia com atividades normais «um pouco» ou «bastante», sentiu sintomas de asma «todos os dias» ou «na maioria dos dias», teve dificuldade em adormecer um ou mais dias devido a sintomas de asma habituais, na última semana, ou teve sintomas de asma habituais durante o dia, um ou mais dias, na última semana. Regiões Administrativas (GOR, do inglês *Government Office Regions*): SW, sudoeste; NE, nordeste; E, este de Inglaterra; EM, East Midlands; NW, noroeste; Lon, Londres; YH, Yorkshire e Humberside; WM, West Midlands.

Tal não foi consistente com a tendência nas hospitalizações de urgência do país, onde se verificou uma triplicação com o aumento da pobreza, nem com a tendência nos níveis autorrelatados de asma clinicamente significativa, onde se verificou uma duplicação da prevalência, no mesmo grupo etário. Para os grupos etários mais velhos, em cada um destes resultados continuou a verificar-se uma tendência clara de aumento das mortes, hospitalizações e prevalência da asma com o aumento da pobreza relativa. As tendências do IMD nas medidas de prevalência da asma foram atenuadas, mas continuaram a verificar-se, após ajuste para tabagismo.

As diferenças relativas entre as taxas regionais mais baixa e mais elevada variaram de 1,5 a 1,9 vezes para os resultados aqui investigados. Apesar de a região de West Midlands continuar a estar entre as taxas mais elevadas de mortalidade e de hospitalizações de urgência devido a asma em Inglaterra, os padrões regionais de hospitalizações e prevalência em toda a Inglaterra não refletem, no geral, os padrões da mortalidade.

Pontos fortes e limitações

Utilizámos conjuntos de dados nacionais obtidos ao longo de vários anos sobrepostos, para avaliar padrões da asma por ESE e região, embora não nos tenha sido possível ligar estes dados para compilar um conjunto de dados longitudinal. As estatísticas de óbitos no Reino Unido têm excelentes taxas de plenitude dos dados,¹⁴ embora a investigação detalhada do projeto NRAD da causa da morte tenha revelado uma queda da exatidão da codificação das mortes com o aumento da idade.² Em indivíduos com menos de 45 anos, o júri do NRAD concordou que os achados clínicos correspondiam a asma como causa subjacente em mais de 90% dos casos. A pessoa mais jovem que morreu nesse estudo tinha 4 anos de idade, o que sugere que o nosso grupo etário dos 5–44 anos tem a codificação de

mortalidade por asma mais precisa de todos os grupos etários. Esta percentagem cai para 60–85% em indivíduos de 45–74 anos e para menos de 50% na amostra dos com mais de 75 anos, quando a classificação incorreta com DPOC e outras comorbilidades aumenta. Contudo, a percentagem de mortes com uma menção de asma e que têm asma como a causa subjacente não se alterou consideravelmente ao longo do tempo¹⁹ e, que seja do nosso conhecimento, não foi sugerida nenhuma associação da codificação das mortes com o ESE ou a região. Os baixos números de mortes devidas a asma no grupo etário mais jovem impediram uma separação mais pormenorizada por idade ou outros fatores de risco, tendo em vista uma investigação mais aprofundada. Os dados das HES estão bastante completos a nível nacional e uma análise recente determinou uma precisão mediana de 80% na codificação dos diagnósticos.²⁰ Nem os dados relativos a mortes, nem os relativos a hospitalizações, incluem informações sobre tabagismo. A prevalência do HSE é autorrelatada, no entanto, este inquérito representativo do país tem boas taxas de resposta de uma amostra de grandes dimensões e emprega questões relativas a prevalência validadas.¹⁷ Ao contrário dos inquéritos utilizados em análises anteriores,⁶ para o HSE de 2010 a ponderação de não-resposta foi calculada ajustando para idade, sexo, Autoridade Estratégica de Saúde, tipo de agregado familiar e classe social da pessoa de referência no agregado familiar.

O IMD constitui uma medida multifacetada do ESE, que é amplamente utilizada, atualizada regularmente e baseada em áreas, com sete componentes que incluem saúde, emprego, rendimento e nível de escolaridade. A sua aplicação vai além dos grupos de pessoas em idade ativa, reflete agregados familiares, e não indivíduos, e pode ser menos propenso a relação causal inversa do que as medidas puramente baseadas no rendimento ou emprego. Embora as medidas do IMD apresentadas sejam de anos diferentes no caso de alguns resulta-

dos, as referentes a 2004, 2007, 2010 e 2015, aqui utilizadas, empregam a mesma metodologia e foram concebidas de modo a serem globalmente comparáveis em termos de pobreza relativa.²¹ Detetámos um quintil do IMD em falta de 3,6% no que se refere aos dados sobre mortalidade, mas a diferença por grupo etário foi pequena (3,8% no grupo de 5–44 anos, 4,0% no grupo de 45–74 anos e 3,4% no grupo de 75 anos ou mais). Não temos motivos para acreditar que a codificação do IMD é menos exata em grupos etários mais jovens, apesar de as medidas de pobreza tenderem a melhorar com a idade. Tal não explica, no entanto, a relação inversa observada no caso da mortalidade, comparativamente com as relações observadas nos casos das hospitalizações e da prevalência.

Interpretação à luz da investigação anterior

Estudos realizados anteriormente no Reino Unido utilizaram a classe social (CS I a V) como uma medida do ESE.^{4,5,8,9} Esta era calculada em função da ocupação do indivíduo ou chefe de família, mas não podia ser aplicada a pessoas que já não estavam em idade ativa. Higgins *et al*⁴ encontraram um padrão semelhante ao verificado nesta investigação: pequena diferença na mortalidade entre CS no sexo masculino, no grupo dos 5–34 anos (Inglaterra e País de Gales, 1979–87), mas, em homens com 35–64 anos, verificavam-se 36% mais mortes em ocupações manuais do que em ocupações não manuais. Dois terços dos registos relativos a mulheres careciam da CS individual e, nas restantes, não se verificava uma tendência clara. Jones *et al*⁸ consideraram uma faixa etária mais ampla e verificaram que, em pessoas de 5–55 anos (a partir dos registos de óbitos em 401 autoridades distritais em Inglaterra, no período 1988–92), a mortalidade devida a asma estava fortemente associada com a percentagem de agregados familiares nos quais o chefe de família pertencia à CS mais desfavorecida (RR = 1,61, IC de 95% 1,12 a 2,33). Os registos de mortalidade nacionais (ESE de todas as idades, Inglaterra e País de Gales, 1991–93) revelaram um aumento de quatro vezes nas mortes devidas a asma nas CS mais e menos desfavorecidas.⁹

As mais recentes taxas de mortalidade entre adultos mais velhos aqui apresentadas mostram taxas mais elevadas em áreas mais desfavorecidas, contudo, a observação de uma tendência significativa no sentido oposto entre crianças e adultos jovens pode revelar um fenómeno inesperado. Entre pessoas de 5–44 anos, a prevalência de asma diagnosticada e tratada variou pouco com a pobreza da área, em contraste com uma duplicação na prevalência de sintomas graves (quadro 1). Embora isto possa sugerir pequenas diferenças na rotulagem de asma por ESE (mesmo após ajuste para tabagismo), muito provavelmente a ser feita por médicos de clínica geral, é improvável que os resultados da mortalidade neste grupo etário possam ser inteiramente atribuídos a artefactos no diagnóstico ou rotulagem. Como os sintomas de asma grave e hospitalizações devidas a asma, no grupo etário de pessoas com menos de 45 anos, revelaram-se menos frequentes nas áreas mais abastadas, é improvável que a mortalidade mais elevada neste grupo se deva a um pior controlo a longo prazo dos sintomas da asma. De facto, seria de esperar que a adesão ao tratamento prescrito fosse melhor nestas áreas do que em áreas mais desfavorecidas. Não nos foi possível avaliar tendências por ESE em dados de clínica geral, mas dois estudos que o fizeram revelaram maior prevalência e incidência de consultas de asma em áreas mais desfavorecidas⁵ – uma tendência socioeconómica que foi encontrada inclusive entre não fumadores.⁹ As medidas de ESE a partir de dados de rotina são difíceis de harmonizar internacionalmente, pelo que as medidas do ESE comparáveis entre o Reino Unido e outros países são raras e não temos conhecimento de quaisquer comparações no que respeita a fatores de risco de asma. Da mesma forma, não temos conhecimento de

quaisquer análises de tendências temporais do ESE no caso da asma, mais uma vez, provavelmente, devido às dificuldades de realizar comparações ao longo do tempo, embora a nossa própria análise mostre consistentemente taxas de mortalidade mais elevadas no quintil mais desfavorecido comparativamente com o quintil menos desfavorecido (figura suplementar 1 disponível *online*).

No passado, foram referidas diferenças significativas em termos de mortalidade, hospitalizações e prevalência da asma por região de Inglaterra.^{4,6} As fracas correlações encontradas entre as prevalências, hospitalizações e mortalidade da asma, por região, em todas as idades, no início dos anos 90 do século passado,⁶ estão de acordo com os nossos resultados. Talvez isto não seja surpreendente, dado as maiores taxas de hospitalizações se verificarem nos jovens, enquanto as maiores taxas de mortalidade ocorrem nos idosos, sendo a prevalência mais estável ao longo da vida. Verificámos que continuam a existir grandes diferenças regionais, apesar da introdução, no final dos anos 90 do século passado, e do desenvolvimento, ao longo de várias décadas, de *guidelines* nacionais para o tratamento da asma pelo *National Institute for Health and Care Excellence* e pela *BTS/SIGN*, bem como de vários anos de pagamento de incentivos para o tratamento da asma pelo programa *Quality and Outcomes Framework*. Tal está de acordo com os relatos de médicos de clínica geral das pessoas «diagnosticadas alguma vez» com asma, que revelam amplas variações em toda a Inglaterra, em 2012.⁵ Uma análise de 24 países europeus encontrou uma correlação bastante semelhante ($r = 0,44$, $P = 0,03$) no que se refere à mortalidade e às hospitalizações devidas a asma padronizadas por idade.¹ Uma comparação da mortalidade, hospitalizações e prevalência de pieira em crianças²² encontrou de igual forma uma elevada correlação entre pieira grave e hospitalizações em crianças de 13–14 anos ($r = 0,73$, $P = 0,003$) em 14 países, embora tenha encontrado uma pequena correlação entre outros resultados.

Foi demonstrado que as variações regionais na mortalidade devida a asma, no Reino Unido, refletem diferenças geográficas no acesso a serviços de saúde e na respetiva qualidade,⁶ bem como fatores socioeconómicos.⁸ Informações sobre exposições mais específicas, como tabagismo e origem étnica, não estavam disponíveis nos dados nacionais relativos a mortalidade e hospitalizações, mas, empregando os dados sobre prevalência, foi-nos possível confirmar a observação de Hansell *et al*^{6,8} de que as diferenças regionais em termos de prevalência e gravidade da asma não eram grandemente alteradas pelo ajuste para tabagismo. Uma análise das mortes por todas as causas em Inglaterra²³ verificou que o IMD era responsável por uma grande parte da variação geográfica na mortalidade ajustada para idade e que a contribuição independente de diferenças regionais era pequena em ambos os sexos.

Interpretação e futura investigação

Stringini *et al*⁷ estimaram o rácio das taxas de mortalidade não oncológica e não cardiovascular entre o alto e o baixo ESE como sendo de 1,45 (IC de 95% 1,35 a 1,56), após ajuste para idade, sexo e origem étnica, e de 1,25 (IC de 95% 1,17 a 1,33), após ajuste adicional para consumo elevado de álcool, inatividade física, tabagismo atual, hipertensão, diabetes e obesidade. Os autores reconhecem que cada um destes fatores pode estar correlacionado, juntamente com componentes específicos do ESE, incluindo baixo rendimento, níveis de escolaridade e posição ocupacional. Rona³ sugeriu os seguintes motivos possíveis para o ESE constituir um fator de risco na asma: um fator etiológico, um fator de exacerbação, um determinante de qualidade dos cuidados, um contribuidor de comportamento psicossocial que afeta a gestão e o prognóstico

da doença ou como um componente na rotulagem da asma. Mais especificamente, o *Global Atlas of Asthma*²⁴ sugere que as famílias de baixo ESE estão mais propensas a sofrer exposição a poluentes ambientais (por exemplo, partículas de gásóleo), alérgenos interiores (por exemplo, bolores e poeiras) e outros irritantes respiratórios (por exemplo, fumo de tabaco) que afetam adversamente a asma, bem como a serem mais propensas a sofrer exposição a fatores de stresse psicossociais (por exemplo, insegurança alimentar, de alojamento e financeira, marginalização social e violência comunitária ou doméstica). O NRAD² verificou que os fatores psicossociais contribuíam para 26% (51/195) das mortes devidas a asma, de todas as idades, no Reino Unido, com percentagens semelhantes entre as mortes de crianças com menos de 10 anos (30%) e de jovens com 10–19 anos (22%). Os «fatores psicológicos» contribuíam para 16% das mortes e os «fatores sociais» para 15% das mortes. Existem causas ocupacionais de asma bem conhecidas, que estão associadas a trabalhos de menor ESE (por exemplo, padeiros, agricultores, pintores, soldados, marceneiros). Estas, tal como sucede com a maioria dos fatores descritos na literatura, ajudam a explicar o maior número de casos de asma em grupos de ESE mais baixo no que respeita à maioria dos resultados, aqui e noutros artigos.

No entanto, existem poucos exemplos de fatores de risco de qualquer tipo para grupos de ESE mais elevado que poderiam ser responsáveis pelos nossos achados relativos à mortalidade no grupo etário dos 5–44 anos. O *Global Atlas of Asthma* sugere que «a vitalidade/eficácia coletiva da comunidade, maior interação entre pais e filhos e a utilização eficaz de estratégias de adaptação psicológica» têm efeitos positivos sobre os resultados da asma e que é possível que alguns destes aspetos formem fatores de atenuação em grupos de ESE mais baixo. Existem também algumas causas ocupacionais de asma que estão associadas a um ESE mais elevado (por exemplo, látex no caso dos profissionais de saúde, alérgenos no caso dos dentistas, excreções de animais no caso de investigadores laboratoriais). Não é claro até que ponto é que cada uma destas causas pode contribuir para o padrão inverso observado aqui nas mortes entre pessoas mais jovens ou se outros fatores podem contribuir para o mesmo. Higgins e Britton não conseguiram apresentar uma explicação para o padrão semelhante observado no sexo masculino, em décadas anteriores.⁴ Um estudo da mortalidade em Inglaterra, no final dos anos 90 do século passado,²⁵ encontrou taxas de mortalidade ligeiramente mais elevadas de «causas principais» em rapazes adolescentes, no quintil menos desfavorecido do IMD, comparativamente com os do quintil mais desfavorecido, e taxas quase iguais em raparigas adolescentes. Esta categoria incluía doenças das vias aéreas inferiores, doenças oncológicas, doença circulatória e outras (CID 9, 1–239, 390–519), mas não foram apresentadas justificações para este padrão, nem foram investigadas em maior detalhe as causas. Um estudo que comparou a mortalidade com uma pergunta de censo sobre doença ou incapacidade a longo prazo²⁶ verificou que os diferenciais de mortalidade por todas as causas no ESE eram mais baixos na adolescência e no início dos 20, mas também encontrou um padrão semelhante para a «doença a longo prazo limitadora», em contraste com os nossos achados relativos à asma aqui referidos. Tal sugere um componente específico da doença para a diferença entre padrões do ESE de mortalidade e morbidade no que se refere à asma.

Uma explicação especulativa para a tendência socioeconómica anómala nas mortes devidas a asma em pessoas mais jovens é que, em áreas mais abastadas, existe uma maior prevalência de uma forma de asma menos previsível (mais

«instável»), que ocasionalmente progride rapidamente para um resultado fatal apesar de o controlo sintomático a longo prazo ser aparentemente adequado. A maior prevalência de atopia e alergias em grupos de ESE mais elevado também pode constituir um fator que atua em conjunto, ou em acréscimo, com a asma instável e é possível que alguns destes casos sejam incluídos nas mortes codificadas como devidas a asma.

A asma constitui um enorme fardo para os cuidados de saúde em Inglaterra, custando ao erário público um valor estimado de 900 milhões de libras esterlinas,¹² e muitas mortes são evitáveis com melhores cuidados.² Apesar da queda das taxas de mortalidade devida à asma ao longo do tempo e de décadas de melhorias na gestão da asma, o Reino Unido continua a apresentar uma das maiores taxas do mundo de mortalidade nos jovens.¹ Continuam também a existir diferenças significativas por ESE e região em toda a Inglaterra, apesar das *guidelines* nacionais e dos serviços de saúde gratuitos nos pontos de contacto. Estas diferenças são ainda mais amplas nas hospitalizações de urgência, nas quais se verificou um número três vezes maior de hospitalizações de urgência de pessoas mais pobres, entre os mais jovens, e um número duas vezes maior de hospitalizações e casos de sintomas graves entre os mais pobres, nos grupos etários mais velhos.

Estes resultados devem ser monitorizados em Inglaterra e, quando possível, testados noutros países, empregando estudos internacionais existentes na área da saúde. Deviam ser investigados diferenciais de mortalidade no ESE, por idade específica, na faixa etária dos 5–44 anos, utilizando maiores números de mortes de tendências temporais mais longas em Inglaterra ou no Reino Unido. As relações entre prevalência de sintomas, consultas de clínica geral, hospitalizações de urgência e mortalidade devem ser examinadas em maior detalhe e o motivo para a relação inversa da mortalidade com o IMD em pessoas de 5–44 anos, comparativamente com outros grupos etários e outros resultados, necessita de ser explicado, dado ser improvável que se deva a artefactos nos dados. Tais análises poderiam utilizar bases de dados de clínica geral associadas a dados de hospitalizações e mortalidade, o que permitiria uma dedução mais completa do que a possível aqui, dada a confusão pelo tabagismo e outros fatores de risco. Informações clínicas mais detalhadas poderiam identificar um fenótipo de asma distinto e problemático, que se tornou mais frequente em Inglaterra, em anos recentes, em particular, em áreas mais abastadas, bem como ajudar a identificar o papel de doença alérgica concorrente ou eventual sobreposição com DPOC em grupos etários mais velhos.

Contribuições AS concebeu o estudo e foi o principal investigador. RPG e DPS conceberam este artigo. RPG analisou os dados e escreveu o primeiro rascunho. Todos os coautores reviram e comentaram os rascunhos. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Financiamento Este trabalho foi concluído como resultado de um estudo financiado pela Asthma UK (referência: AUK-PG-2012-178) com o apoio dos colaboradores do Instituto Farr. Os financiadores não tiveram influência sobre os métodos analíticos utilizados, a interpretação dos resultados ou a decisão de publicar.

Conflito de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Esta foi uma análise secundária de dados anónimos de registos de mortalidade, admissões de rotina e de pesquisas nacionais de saúde que obtiveram aprovação do comité de ética. Portanto, nenhuma aprovação ética específica foi necessária para este estudo.

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

Declaração de partilha de dados deste estudo Esta pesquisa foi conduzida usando as mortes nacionais e os dados populacionais do ONS, dados nacionais de internação hospitalar, do NHS Digital e Health Survey for England, obtidos no UK Data Archive.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

REFERÊNCIAS

- 1 The Global Asthma Network (GAN). Global asthma report. 2014. <http://www.globalasthma-report.org/> (accessed 22 Feb 2017).
- 2 Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn and what needs to change? *Breathe* 2015;11:14–24.
- 3 Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000;55:239–44.
- 4 Higgins BG, Britton JR. Geographical and social class effects on asthma mortality in England and Wales. *Respir Med* 1995;89:341–6.
- 5 British Lung Foundation. Lung disease in the UK. <https://statistics.blf.org.uk/asthma> (accessed 23 May 2017).
- 6 Hansell A, Hollowell J, McNiece R, et al. Validity and interpretation of mortality, health service and survey data on COPD and asthma in England. *Eur Respir J* 2003;21:279–86.
- 7 Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;389:1229–37.
- 8 Jones AP, Bentham G. Health service accessibility and deaths from asthma in 401 local authority districts in England and Wales, 1988–92. *Thorax* 1997;52:218–22.
- 9 Lung and Asthma Information Agency 2000/3. Asthma and social class. https://web.archive.org/web/20101007003425/http://www.laia.ac.uk:80/2000_3/2000_3.htm (accessed 23 May 2017).
- 10 Metcalfe C, Davey Smith G, Sterne JA, et al. Cause-specific hospital admission and mortality among working men: association with socioeconomic circumstances in childhood and adult life, and the mediating role of daily stress. *Eur J Public Health* 2005;15:238–44.
- 11 Austin JB, Selvaraj S, Godden D, et al. Deprivation, smoking, and quality of life in asthma. *Arch Dis Child* 2005;90:253–7.
- 12 Mukherjee M, Stoddart A, Gupta RP, et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14:113.
- 13 Stata. Stata version 13. <https://www.stata.com/stata13/> (accessed 26 Jun 2017).
- 14 Office for National Statistics (ONS). All data related to national deaths and populations. <https://www.ons.gov.uk/peopledo/populationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datalist> (accessed 18 Jan 2017).
- 15 Department for Communities and Local Government. The English indices of deprivation 2010. Neighbourhoods statistical release. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/6871/1871208.pdf (accessed 10 Sep 2014).
- 16 Hospital Episode Statistics. Admitted patient care. <http://content.digital.nhs.uk/searchcatalogue?q=title%3A%22Hospital+Episode+Statistics%2C+Admitted+patient+care++England%22&area=&size=10&sort=Relevance> (accessed 22 Feb 2017).
- 17 UK Data Service. Health Survey for England. 2010 <https://discover.ukdataservice.ac.uk/catalogue/?sn=6986> (accessed 23 May 2017).
- 18 Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, et al. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax* 2007;62:85–90.
- 19 Goldacre MJ, Duncan ME, Griffith M. Death rates for asthma in English populations 1979–2007: comparison of underlying cause and all certified causes. *Public Health* 2012;126:386–93.
- 20 Burns EM, Rigby E, Mamidanna R, et al. Systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health* 2012;34:138–48.
- 21 Smith T, Noble M, Noble S, et al. The English Indices of Deprivation 2015: Research Report: Department for Communities and Local Government, 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/464597/English_Indices_of_Deprivation_2015_-_Research_Report.pdf (accessed 23 May 2017).
- 22 Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008;37:573–82.
- 23 Newton JN, Briggs AD, Murray CJ, et al. Changes in health in England, with analysis by English regions and areas of deprivation, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:2257–74.
- 24 European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Global Atlas of Asthma. 2013 http://www.eaaci.org/GlobAtlas/GlobAtlas_of_Asthma.pdf (accessed 9 Aug 2017).
- 25 Dibben C, Popham F. Are health inequalities evident at all ages? An ecological study of English mortality records. *Eur J Public Health* 2013;23:39–45.
- 26 Norman P, Boyle P. Are health inequalities between differently deprived areas evident at different ages? A longitudinal study of census records in England and Wales, 1991–2001. *Health Place* 2014;26:88–93.



A única associação corticoide inalado / broncodilatador aprovada para doentes a partir dos 4 anos de idade



Posologia: 2 inalações, 2 vezes/dia¹

Acompanha o seu doente ao longo da vida

As cefaleias e a nasofaringite são os efeitos secundários mais frequentes¹

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

NOME DO MEDICAMENTO: Seretaide inalador. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada dose calibrada contém: 25 microgramas de salmeterol (sob a forma de xinafoato de salmeterol) e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona (isto é equivalente a uma dose liberada de: 21 microgramas de salmeterol e 44, 110 ou 220 microgramas de propionato de fluticasona). **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Tratamento regular da asma, quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (agonista β_2 de longa duração de ação e corticosteroide inalado), i.e., em doentes não controlados adequadamente com corticosteróides inalados e, quando necessário, agonistas β_2 de curta duração de ação inalados, ou em doentes já controlados adequadamente com corticosteroide inalado e agonista β_2 de longa duração de ação. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Via inalatória. Os doentes devem ser informados de que, para obtenção do benefício máximo, Seretaide tem de ser administrado diariamente, mesmo quando assintomáticos. Os doentes devem ser regularmente reavaliados pelo médico, para assegurar que a dosagem que utilizam se mantém adequada, devendo esta ser alterada apenas por indicação do médico. A dose deve ser ajustada à dose mínima que permita manter o controlo eficaz dos sintomas. Nos casos em que se mantém o controlo dos sintomas com a dosagem mais baixa da associação, duas vezes por dia, poderá, numa fase seguinte, incluir testar a monoterapia com corticosteroide inalado. Como alternativa, para os doentes que necessitem de um agonista β_2 de longa duração de ação, a dose de Seretaide pode ser titulada para uma administração diária. No caso da posologia indicada ser de uma administração por dia, esta deve ser feita de manhã ou de noite conforme o doente apresentar respetivamente uma história de sintomatologia diurna ou noturna. Os doentes deverão receber a dosagem de propionato de fluticasona apropriada à gravidade da sua doença. **Adultos e adolescentes (> 12 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50, 125 ou 250 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Poderá considerar-se utilizar Seretaide a curto prazo, como terapêutica inicial de manutenção em adultos ou adolescentes com asma moderada persistente, para os quais, um rápido controlo da asma é essencial. Nestes casos, a dose inicial recomendada é de duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. Uma vez conseguido o controlo da asma, o tratamento deve ser reavaliado e deverá considerar-se a possibilidade de os doentes passarem para monoterapia com corticosteroide inalado. É importante a avaliação regular dos doentes quando a terapêutica é reduzida. Na ausência de um ou dois dos critérios de gravidade da doença não foi demonstrado um benefício claro comparativamente à monoterapia de propionato de fluticasona inalado como terapêutica inicial de manutenção. Em geral, os corticosteróides inalados, continuam a ser a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes. Seretaide não se destina ao controlo inicial da asma ligeira. A dosagem de 25 microgramas/50 microgramas não é adequada para adultos e crianças com asma grave; recomenda-se que a dose apropriada de corticosteroide inalado seja estabelecida antes de usar qualquer associação fixa em doentes com asma grave. **Crianças (> 4 anos):** duas inalações de 25 microgramas de salmeterol e 50 microgramas de propionato de fluticasona, duas vezes por dia. A dose mínima de propionato de fluticasona aprovada nas crianças é fornecida por Seretaide, e de 100 microgramas duas vezes/dia. Recomenda-se utilizar uma câmara expansora com Seretaide inalador em doentes que tenham, ou sejam suscetíveis de ter dificuldade em coordenar a inalação com a inspiração. **Grupos especiais de doentes:** Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos ou em doentes com compromisso renal. Não estão disponíveis dados sobre a utilização de Seretaide em doentes com compromisso hepático. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** Não deve ser utilizado

Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda.

R. Dr. António Loureiro Borges, 3 Arquarque, Miraflores 1499-031 Alagés, Portugal
Tel: +351 21 412 95 00 Fax: +351 21 412 18 57 N.º Cont: 500 127 328

no tratamento dos sintomas agudos da asma. Podem ocorrer acontecimentos adversos graves relacionados com a asma e exacerbações durante o tratamento. O aumento da necessidade de utilização de medicação de alívio ou a diminuição da resposta à medicação de alívio indicam deterioração do controlo da doença. O tratamento não deve ser interrompido bruscamente devido ao risco de exacerbação. Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ativa ou quiescente e em caso de infeções fúngicas, víricas ou outras infeções das vias respiratórias, em doentes com problemas cardiovasculares graves ou arritmias cardíacas e em doentes com diabetes mellitus, tireotoxicose, hipocalcémia não corrigida ou em doentes predispostos a baixos níveis séricos de potássio. Poderá ocorrer broncoespasmo paradoxal. Foram notificados os efeitos indesejáveis farmacológicos da terapêutica com agonistas β_2 e poderão ocorrer efeitos sistémicos dos corticosteróides, particularmente se prescritos em doses elevadas por períodos prolongados. O tratamento prolongado com doses elevadas de corticosteróides inalados pode resultar em depressão da função suprarrenal e crise adrenérgica aguda. Os doentes transferidos da terapêutica com esteróides orais poderão permanecer em risco de diminuição da reserva suprarrenal. O ritonavir (e outros inibidores potentes do CYP3A4) pode aumentar consideravelmente as concentrações plasmáticas de propionato de fluticasona. Houve um aumento das notificações de infeções do trato respiratório inferior (particularmente pneumonia e bronquite) em doentes com DPOC. Doentes idosos, doentes com um índice de massa corporal baixo (<25 kg/m²) e doentes com doença multigraú (VEM<30%) apresentaram maior risco de desenvolver pneumonia independentemente do tratamento. A segurança e eficácia de Seretaide inalador não foram estabelecidas em doentes com DPOC. O uso concomitante de retconazole sistémico aumenta significativamente a exposição sistémica ao salmeterol, o que poderá levar ao aumento da incidência de efeitos sistémicos (p.ex., prolongamento do intervalo QTc e palpitações). **População pediátrica:** Crianças e adolescentes <16 anos que tomem doses elevadas de propionato de fluticasona (normalmente >100 microgramas/dia) poderão estar particularmente em risco. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** Muito frequentes: cefaleias, nasofaringite; frequentes: candidíase da boca e garganta, pneumonia, bronquite, hipocalcémia, irritação da garganta, rouquidão/difícil, sinusite, contusões, câbras musculares, fraturas traumáticas, artralgia e mialgia. Pouco frequentes: reações de hipersensibilidade cutânea, sintomas respiratórios (dispnéia, hiperemia, ansiedade, alterações do sono, tremor, cataratas, palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular e angina de peito). Raros: candidíase esofágica, angioedema (principalmente edema facial e orofaríngeo), sintomas respiratórios (broncoespasmo), reações anafiláticas incluindo choque anafilático, síndrome de Cushing, manifestações Cushingoides, supressão suprarrenal, atraso do crescimento em crianças e adolescentes, diminuição da densidade mineral óssea, alterações comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora e irritabilidade (predominantemente em crianças), glaucoma, arritmias cardíacas (incluindo taquicardia supraventricular e extrasístoles), broncoespasmo paradoxal. Desconforto, depressão, agressividade (predominantemente em crianças). **TITULAR DA AIM:** Glaxo Wellcome Farmacéutica, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquarque, Miraflores 1499-031 Alagés. **DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** janeiro 2018. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informação deverá contactar o titular da AIM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Medicamento Sujeito a Receita Médica, Regime Geral 69%, Regime Especial 84%. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 21 414 2950.

As Marcas Registradas são propriedade ou licenças da empresa do grupo GSK.

©2018 empresas do grupo GSK ou sob licença.

GlaxoSmithKline Produtos Farmacéuticos, Lda, N.º Cont: 500 139 962, Rua António Borges 3 ARQUARQUE Miraflores 1499-031 Alagés.

Referências: 1. RCM Seretaide Inalador, Janeiro 2018.
PRT/SFC/0006/18 Data de preparação: Março 2018

Estado do índice de massa corporal e obstrução das vias aéreas periféricas em crianças em idade escolar: um estudo de coorte baseado na população

Sandra Ekström,¹ Jenny Hallberg,^{1,2,3} Inger Kull,^{1,2,3} Jennifer L P Protudjer,^{1,4} Per Thunqvist,^{2,3} Matteo Bottai,¹ Per Magnus Gustafsson,^{5,6} Anna Bergström,^{1,7} Erik Melén^{1,2,7}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210716>).

¹Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Department of Pediatrics, Sachs' Children and Youth Hospital, South General Hospital, Stockholm, Sweden

³Department of Clinical Science and Education, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴The Centre for Allergy Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

⁶Department of Paediatrics, Central Hospital, Skövde, Sweden

⁷Centre for Occupational and Environmental Medicine, Stockholm County Council, Stockholm, Sweden

Correspondência para

Ms Sandra Ekström, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm 171 77, Sweden; Sandra.Ekstrom@ki.se

AB e EM contribuíram igualmente

Recebido a 23 de agosto de 2017
Revisto a 9 de novembro de 2017
Aceite a 4 de novembro de 2017
Publicado primeiro online a 6 de janeiro de 2018

Para citar: Ekström S, Hallberg J, Kull I, et al. Thorax 2018;73:538–545.

RESUMO

Contexto Poucos estudos prospectivos investigaram o impacto do índice de massa corporal (IMC) sobre a função pulmonar durante a infância.

Métodos Utilizando dados recolhidos entre 2002 e 2013, analisámos associações entre estado de IMC e função pulmonar (avaliada por espirometria) entre os 8 e os 16 anos, bem como associações transversais com a função das pequenas vias aéreas (oscilometria de impulso) aos 16 anos na coorte BAMSE (n = 2889). Aos 16 anos, as associações transversais com inflamação local e sistémica foram investigadas através da análise do óxido nítrico no ar exalado (FE_{NO}, do inglês *Fraction of Exhaled NO*), eosinófilos e neutrófilos no sangue.

Resultados O peso excessivo e obesidade aos 8 anos estavam associados a FVC mais elevada, mas a um menor rácio FEV₁/FVC aos 8 e 16 anos. Nos rapazes, mas não nas raparigas, a obesidade aos 8 anos estava associada a uma redução adicional do rácio FEV₁/FVC, entre os 8 e os 16 anos. Em análises transversais, o peso excessivo e a obesidade revelaram estar associados a uma maior resistência dependente da frequência (resistência do sistema respiratório) (R₅₋₂₀) e a uma maior área sob a curva da reactância (AX^{0.5}) aos 16 anos. Foram observadas maiores contagens de neutrófilos no sangue nas raparigas com peso excessivo e obesas, mas não nos rapazes. Não se detetou nenhuma associação entre o estado de IMC e o FE_{NO}. O peso excessivo/obesidade persistente, mas não transitório, entre os 8 e os 16 revelou estar associado a maiores R₅₋₂₀ e AX^{0.5} e a um menor rácio FEV₁/FVC (–2,8% (IC de 95%, –4,1 a –1,2) nas raparigas e –2,7% (IC de 95%, –4,4 a –1,1) nos rapazes) aos 16 anos, comparativamente com o peso normal persistente.

Conclusão Na infância e adolescência, o peso excessivo e a obesidade, em particular o peso excessivo persistente, foram associados a evidências de obstrução das vias aéreas, incluindo as vias aéreas pequenas.

INTRODUÇÃO

A obesidade constitui um problema de saúde global que está associado a várias consequências adversas para a saúde.¹ O sistema respiratório pode ser afetado de forma adversa devido a inflamação sistémica de baixo grau e à maior carga mecânica exercida pela gordura do tronco sobre o tórax em resultado da obesidade.^{2,3} A maioria dos estudos em crianças observaram uma associação entre valores elevados do índice de massa corporal (IMC) ou do perímetro da cintura e uma redu-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Estão o peso excessivo e a obesidade associados a reduzida função pulmonar, incluindo obstrução das pequenas vias aéreas, na idade escolar e adolescência?

Que conclusão foi alcançada?

► O peso excessivo e a obesidade, e, em particular, o peso excessivo persistente, na infância e adolescência estão associados a sinais fisiológicos de obstrução das vias aéreas, que também envolvem as vias aéreas periféricas.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo longitudinal baseado na população é o primeiro estudo a investigar a associação entre peso excessivo/obesidade e obstrução das vias aéreas periféricas entre adolescentes.

ção do rácio entre o FEV₁ e a FVC, mas com FEV₁ e FVC não afetados ou mais elevados.^{4–12} Isto também foi confirmado numa meta-análise recente que relatou um rácio FEV₁/FVC 2,4% (–3,0; –1,8) mais baixo em crianças com peso excessivo ou obesas, comparativamente com crianças com peso normal.¹³ Estes resultados indicam que o peso excessivo e obesidade na infância podem estar associados a obstrução das vias aéreas, apesar de o volume e fluxo pulmonar poderem ser elevados ou normais. Numa outra análise recente que incluiu seis coortes de crianças, Forno *et al*¹⁴ revelaram novos conhecimentos fisiológicos, ao demonstrar que o peso excessivo e obesidade estavam associados a disanápse (incongruência entre o crescimento dos pulmões e das vias aéreas, caracterizada por um rácio FEV₁/FVC anormal apesar de um FEV₁ e uma FVC normais) quer em crianças com asma, quer em crianças sem asma. Os autores abordam a ideia de que a obesidade na infância resulta em obstrução anatómica e/ou de desenvolvimento das vias aéreas que não está relacionada com inflamação das vias aéreas, embora sejam necessárias medições empregando outros métodos para confirmar esta hipótese.¹⁴ Adicionalmente, o papel de mecanismos inflamatórios locais ou sistémicos tem de ser explorado mais aprofundadamente.

A maioria dos estudos que associam a obesidade e a função pulmonar em crianças baseiam-se em espirometria, a qual reflete sobretudo a função das vias aéreas grandes.¹⁵ A oscilometria de impulso (IOS, do inglês *Impulse Oscillometry*) é uma técnica independente do esforço destinada a avaliar a resistência e reactância pulmonar, com potencial para diferenciar entre função das vias aéreas periféricas e função das vias aéreas centrais.¹⁶ A função das vias aéreas pequenas foi associada a sintomas de asma como dispneia, deficiente controlo da asma e qualidade de vida relacionada com a saúde.^{17, 18} Contudo, continua a desconhecer-se em que medida o peso excessivo e a obesidade afetam as vias aéreas pequenas em crianças e adolescentes.

Adicionalmente, a relação temporal entre obesidade e desenvolvimento da função pulmonar não é clara, dado a maioria das evidências que associam a obesidade infantil e a função pulmonar ser transversal. Na coorte de nascimento holandesa PIAMA, o IMC elevado persistente, mas não transitório, entre os 8 e os 12 anos, foi associado a um menor rácio FEV₁/FVC entre 1090 crianças aos 12 anos.¹⁹ No presente estudo, prolongamos estas análises temporais sobre a duração do peso excessivo até aos 16 anos.

O principal objetivo do presente estudo foi investigar a associação longitudinal entre estado de IMC entre a infância e a adolescência em relação à função pulmonar, incluindo a função das vias aéreas pequenas, numa coorte prospetiva de grandes dimensões baseada na população. Para reunir conhecimentos sobre potenciais mecanismos, um segundo objetivo consistia em investigar se o peso excessivo e a obesidade estão ou não associados a biomarcadores de inflamação sistémica e das vias aéreas.

MÉTODO

População do estudo e desenho do estudo

A população do estudo inclui crianças da coorte de nascimento prospetiva BAMSE, previamente descrita em detalhe noutros artigos.^{20, 21} O estudo BAMSE inclui 4089 crianças das regiões noroeste e central de Estocolmo, Suécia (75% de crianças elegíveis na área de cobertura). Os não respondedores e crianças que foram ativamente excluídas da coorte inicial eram similares à população do estudo em termos de doença alérgica parental e presença de animais de estimação; no entanto, a percentagem de tabagismo parental era ligeiramente mais elevada.²¹ As crianças foram subsequentemente seguidas a partir dos 2 meses de idade, aproximadamente, com repetidos questionários parentais sobre sintomas de doença alérgica, bem como sobre estilo de vida e exposições ambientais. Aos 16 anos, os próprios adolescentes tiveram de responder a um questionário. A taxa de resposta parental foi de 84% para os 8 anos e de 78% e 76% para os pais e adolescentes, respetivamente, aos 16 anos.

Medições de exposições e evoluções clínicas

Quando as crianças tinham aproximadamente 8 e 16 anos, foram realizadas investigações clínicas da altura e do peso, por enfermeiros especializados, utilizando protocolos padronizados, em 2620 (64%) e 2599 (64%) das crianças, respetivamente. O IMC foi calculado como o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado (kg/m²) e categorizado em «magreza», «peso normal», «peso excessivo» e «obesidade» de acordo com valores de corte específicos por sexo e específicos para a idade propostos pelo International Obesity Task Force (Grupo de Trabalho Internacional para a Obesidade).²² A função pulmonar foi medida por espirometria aos 8 anos utilizando um «2200 Pulmonary Function Laboratory» (SensorMedics, Anaheim, Califórnia, EUA) e por IOS seguida de espirometria aos 16 anos utilizando um sistema

«Jaeger MasterScreen-IOS» (Carefusion Technologies, San Diego, Califórnia, EUA).²³ Todos os participantes realizaram medições repetidas do volume do fluxo expiratório máximo (MEFV, do inglês *Maximal Expiratory Flow Volume*). Foram extraídos e utilizados para análise os valores mais elevados da FVC e do FEV₁, desde que o esforço do indivíduo fosse aceite como sendo máximo pelo responsável pelos testes, a curva de MEFV fosse aprovada na inspeção visual da qualidade e que as duas leituras de FEV₁ e FVC mais elevadas fossem reproduzíveis de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Americana)/*European Respiratory Society* (Sociedade Respiratória Europeia) (ATS/ERS) (n = 1832 aos 8 anos e n = 2056 aos 16 anos).²⁴ Os rácios FEV₁/FVC foram calculados e expressos sob a forma de percentagens. A disanóse foi definida como correspondendo a um *score z* da FVC normal a alta ($\geq 0,674$), um *score z* do FEV₁ normal ($\geq 1,645$) e um baixo rácio FEV₁/FVC ($< 80\%$).¹⁴

As medições realizadas por IOS foram descritas noutros artigos.^{23, 25} Resumidamente, durante a respiração cíclica são sobrepostos impulsos de pressão externa, a frequências que variam entre 5 e 35 Hz. As frequências mais elevadas atingem as vias aéreas grandes, enquanto as frequências mais baixas penetram mais profundamente no pulmão. Os participantes utilizavam uma mola nasal e eram instruídos no sentido de apertar com força os lábios em torno do bocal e apoiar as bochechas com as mãos. Após inspeção de qualidade, o valor médio de resistência entre os 5 Hz e os 20 Hz (R₅₋₂₀) e a raiz quadrada da área sob a curva de reactância (AX^{0.5}) foram utilizados para análises (n = 2452). A resistência define-se como correspondendo ao rácio da queda de pressão ao longo de um segmento da via aérea,²⁵ enquanto a reactância pode ser vista como a resistência de reação do pulmão.¹⁶ As medições do FE_{NO} foram realizadas com um fluxo expiratório de 50 ml/s (FE_{NO}50), utilizando um analisador quimioluminescente (CLD88) *online* (Eco Medics AG, Duernten, Suíça), de acordo com as *guidelines* da ERS/ATS (n = 2087).²⁶ Foram analisadas amostras de sangue periférico (n = 2558) para contagem de eosinófilos e neutrófilos aos 16 anos (Departamento de Química Clínica, Hospital Universitário de Karolinska, Estocolmo, Suécia).

Os sintomas de asma (pieira atual e dificuldades respiratórias durante o exercício) e utilização de medicação foram relatados pelos pais aos 8 anos e pelos adolescentes aos 16 anos. As definições destas variáveis encontram-se descritas no suplemento disponível *online*. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Regional em Estocolmo.

Análises estatísticas

As associações entre o estado do IMC e a função pulmonar (espirometria e IOS) foram consideradas análises principais, enquanto as associações com o FE_{NO}, contagens de eosinófilos/neutrófilos e sintomas de asma foram considerados análises secundárias. As diferenças entre crianças que foram incluídas e excluídas da população do estudo foram analisadas pelo teste T (variáveis contínuas) e pelo teste χ^2 (variáveis categóricas). As associações entre o estado do IMC aos 8 anos (utilizando o peso normal como referência) e a espirometria até aos 16 anos foram analisadas longitudinalmente, por regressão linear de efeitos mistos, com uma ordenada aleatória, uma matriz de correlação não estruturada e estimativa de máxima verossimilhança restrita. Os modelos de efeitos mistos para dados longitudinais têm em conta a correlação entre medições repetidas no mesmo indivíduo. Foi incorporado no modelo um termo de interação entre o estado do IMC e a variável indicadora de tempo, para estimar associações específicas da idade aos 8 e 16 anos e alterações da função pulmonar entre os 8 e os 16 anos. Para evoluções clínicas recolhidas apenas aos 16 anos, foram utilizadas análise de regressão linear (variáveis contínuas) e

análise de regressão logística (variáveis categóricas) normais. Os dados relativos a IOS, FE_{NO} e contagem de eosinófilos/neutrófilos foram analisados na mediana, utilizando regressão de quantis, devido à distribuição não normal dos dados.²⁷

As análises foram estratificadas por sexo e qualquer potencial interação entre o estado do IMC e o sexo, bem como com a pieira, foi testada pelo teste de Wald, utilizando um termo de interação entre peso excessivo e sexo e entre peso excessivo e pieira, respetivamente, no modelo estatístico. Os resultados foram expressos sob a forma de *scores z*, utilizando os valores de referência da *Global Lung Initiative* (Iniciativa Global para a Função Pulmonar) para o FEV_1 e para a FVC²⁸ e sob a forma de percentagem ajustada para a altura e para a idade para o rácio FEV_1/FVC , de modo a facilitar a interpretação. Como análise de sensibilidade, o rácio FEV_1/FVC também foi analisado sob a forma de *scores z*, para assegurar que os resultados eram comparáveis. Os resultados da IOS não foram transformados em *scores z* devido à ausência de valores de referência, mas foram ajustados para altura e idade. O peso excessivo e a obesidade foram, por vezes, analisados em conjunto devido aos baixos números em cada subgrupo.

Foram identificadas covariáveis na literatura anterior, que foram avaliadas como potenciais confundidores no presente estudo, sendo adicionadas uma a uma ao modelo bruto, com o rácio FEV_1/FVC constituindo a evolução clínica para raparigas e rapazes separadamente. As variáveis testadas foram a doença alérgica parental, o tabagismo materno durante a gravidez e/ou na infância, o estatuto socioeconómico na linha basal, o peso à nascença, a idade gestacional, o IMC materno no início da gravidez, a amamentação por um período ≥ 4 meses, o estado pubertário aos 12 e 16 anos, a atividade física aos 16 anos e o tabagismo autorrelatado aos 16 anos. Todas estas variáveis afetaram a estimativa em menos de 10% e, por conseguinte, não foram incluídas no modelo final, com exceção das análises do FE_{NO} , as quais foram ajustadas para tabagismo aos 16 anos. No entanto, para maior integridade, foi realizada uma análise ajustada, que incluiu potenciais fatores confundidores importantes (estatuto socioeconómico na linha basal, tabagismo materno durante a gravidez e/ou na infância e estado pubertário aos 16 anos). De modo a investigar se a asma ou sintomas de asma podiam explicar a associação entre o estado do IMC e a função pulmonar, também foram realizadas análises transversais separadas, com ajuste para asma e pieira. As definições das covariáveis encontram-se descritas no suplemento disponível *online*.

As crianças eram incluídas nas presentes análises se os dados de espirometria e o estado do IMC estivessem disponíveis aos 8 ou 16 anos, ou se os dados de IOS e estado do IMC estivessem disponíveis aos 16 anos ($n = 2889$). Contudo, o número de crianças com dados disponíveis para as diferentes evoluções clínicas variava. As crianças com dados em falta sobre uma das exposições, evoluções clínicas ou covariáveis não foram incluídas nessa análise específica, exceto no caso das análises de modelos de efeitos mistos que requerem dados sobre a evolução clínica em, pelo menos, um ponto temporal (consultar o número exato em cada quadro). Todas as análises foram realizadas com o *software* de estatística STATA V.13 (StataCorp).

RESULTADOS

Resultados descritivos sobre exposição e evoluções clínicas

Apenas se observaram pequenas diferenças entre as crianças que foram incluídas na população do estudo ($n = 2889$) e as crianças que não cumpriam os critérios de inclusão ($n = 1199$, quadro suplementar 1 disponível *online*).

Aos 8 anos, 17,8% das raparigas e 15,2% dos rapazes tinham peso excessivo, e outros 3,8% e 3,4% eram obesos (quadro 1). A prevalência de peso excessivo e obesidade baixou para 11,7% e

2,0%, respetivamente, nas raparigas aos 16 anos, mas manteve-se bastante estável nos rapazes. A maioria das crianças com obesidade era moderadamente obesa e menos de 1% cumpria a definição de Obesidade de Classe II (que corresponde a um IMC de 35 kg/m² aos 18 anos). Aos 16 anos, 15,9% das raparigas e 10,0% dos rapazes relataram pieira no ano anterior e 15,1% das raparigas e 18,7% dos rapazes tinham um diagnóstico médico de asma.

Associações longitudinais entre o estado do IMC aos 8 anos e a função pulmonar dos 8 aos 16 anos

A Figura 1 apresenta os resultados das análises de modelos de efeitos mistos da associação longitudinal entre o estado do IMC aos 8 anos e a função pulmonar até aos 16 anos. Tanto o peso excessivo como a obesidade revelaram estar associados a maior FVC (por exemplo, DP de 0,66 (IC de 95% 0,35 a 0,97) e DP de 0,49 (IC de 95% 0,11 a 0,87) em raparigas e rapazes obesos, comparativamente com raparigas e rapazes com peso normal, respetivamente, aos 16 anos). O peso excessivo também revelou estar associado a maior FEV_1 nos rapazes aos 8 e 16 anos e nas raparigas aos 16 anos, e a obesidade revelou estar associada a maior FEV_1 nas raparigas aos 8 e 16 anos e nos rapazes aos 8 anos. No entanto, o peso excessivo e a obesidade revelaram estar associados a um menor rácio FEV_1/FVC (por exemplo, -2,0% (IC de 95% -4,0% a 0,0%) e -3,8% (IC de 95% -6,3% a -1,2%) nas raparigas e rapazes obesos comparativamente com raparigas e rapazes com peso normal, respetivamente, aos 16 anos). A magreza estava associada a menores FVC e FEV_1 , mas não se observaram associações significativas entre a magreza e o rácio FEV_1/FVC . A análise do rácio FEV_1/FVC por *score z*, em vez de percentagens, não teve qualquer impacto sobre a interpretação dos resultados (resultados não apresentados). Os ajustes adicionais para tabagismo materno durante a gravidez e/ou na infância, estatuto socioeconómico na linha basal e estado pubertário aos 16 anos não tiveram nenhum impacto importante sobre as associações observadas (resultados não apresentados).

As alterações da função pulmonar entre os 8 e os 16 anos foram analisadas em relação ao estado do IMC aos 8 anos por estimativa da interação entre IMC e idade. No sexo masculino, a obesidade estava associada a redução adicional do rácio FEV_1/FVC entre os 8 e os 16 anos, enquanto que não foi observada nenhuma associação entre o peso excessivo e a alteração do rácio FEV_1/FVC . No sexo feminino, o peso excessivo, mas não a obesidade, estava associado a uma pequena alteração positiva no rácio FEV_1/FVC entre os 8 e os 16 anos, não sendo observada nenhuma associação entre o peso excessivo ou a obesidade e a alteração do rácio FEV_1/FVC .

Adicionalmente, analisámos a associação transversal entre o estado do IMC e a disanápse aos 16 anos. Dos 2052 participantes com informações disponíveis sobre FEV_1 , FVC e estado do IMC aos 16 anos, 180 crianças (8,8%) cumpriam a definição de disanápse. A disanápse era mais frequente entre as crianças com peso excessivo/obesas comparativamente com as crianças com peso normal (RP de 1,61 (IC de 95% 0,90 a 2,86) nas raparigas e de 1,77 (IC de 95% 1,08 a 2,92) nos rapazes) (magreza excluída, $n = 1641$).

Associações entre estado do IMC aos 8 e 16 anos e défice das vias aéreas pequenas aos 16 anos

O estado do IMC aos 8 e 16 anos foi ainda analisado em relação à função das vias aéreas pequenas aos 16 anos (quadro 2). Análises transversais aos 16 anos revelaram que o peso excessivo e a obesidade estavam associados a maiores $AX^{0.5}$ e R_{5-20} aos 16 anos (quadro 2), com associações mais fortes nas raparigas com peso excessivo comparativamente com os rapazes (valor P para interação = 0,03 para a R_{5-20} e 0,004 para a $AX^{0.5}$).

Quadro 1 Características antropométricas e da função pulmonar das crianças, no exame realizado aos 8 e aos 16 anos, na coorte BAMSE (n = 2889)

	8 anos						16 anos					
	Raparigas			Rapazes			Raparigas			Rapazes		
	n*	Média	SD	n*	Média	SD	n*	Média	SD	N*	Média	SD
Idade, ano	1216	8,3	0,5	1331	8,6	0,5	1323	16,7	0,4	1241	16,7	0,4
	n*	n†	%	n*	n†	%	n*	n†	%	n*	n†	%
Estado do IMC‡												
Magreza	1213	37	3,1	1226	30	2,5	1321	97	7,3	1241	84	6,8
Peso normal	1213	914	75,4	1226	968	79,0	1321	1043	79,0	1241	927	74,7
Peso excessivo	1213	216	17,8	1226	186	15,2	1321	155	11,7	1241	190	15,3
Obesidade§	1213	46	3,8	1226	42	3,4	1321	26	2,0	1241	40	3,2
	n*	Média	SD	n*	Média	SD	n*	Média	SD	n*	Média	SD
FEV ₁ , ml	920	1732,1	256,6	912	1820,5	279,9	1121					
FEV ₁ , score z	919	0,47	0,94	912	0,36	0,93	1119					
FVC, ml	920	1987,7	294,1	912	2144,5	339,7	1121					
FVC, score z	920	0,62	0,90	912	0,56	0,91	1119					
FEV ₁ /FVC, %	920	87,3	5,3	912	85,2	5,9	1121					
	n*	Mediana	IQR	n*	Mediana	IQR				n*	Mediana	IQR
R _{s-20} (AF·L ⁻¹ ·s)							1260	20,0	55,0	1191	15,0	45,0
AX ^{0,5} (Pa·L ⁻¹) ^{0,5}							1260	16,4	5,8	1190	12,6	5,0
FE _{NO} (ppb)							1044	14,0	10,1	1015	17,5	13,8
Eosinófilos no sangue (10 ⁹ células/l)							1225	0,1	0,1	1168	0,2	0,1
Neutrófilos no sangue (10 ⁹ células/l)							1225	3,5	1,6	1168	3,0	1,4
	n*	n†	%	n*	n†	%	n*	n†	%	n*	n†	%
Pieira atual¶	1410	125	8,9	1362	167	12,3	1362	216	15,9	1267	127	10,0
Dificuldades respiratórias durante o exercício¶, **	1413	64	4,5	1273	98	7,2	1392	409	29,4	1298	272	21,0
Diagnóstico médico de asma††	1394	146	10,5	1349	196	14,5	1397	211	15,1	1337	250	18,7
Medicação para asma¶, ‡‡	1415	83	5,9	1367	127	9,3	1391	113	8,1	1309	100	7,6

*Número com dados disponíveis.

†Número de expostos/casos.

‡Cole TJ, Lobstein T. *Extended International (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Paediatric Obesity* 7; 284–94.§Aos 8 anos, 11 raparigas (0,9%) e 5 rapazes (0,4%) cumpriam a definição de Obesidade de Classe II (corresponde a um IMC de 35 kg/m² aos 18 anos). Aos 16 anos, 7 raparigas (0,5%) e 5 rapazes (0,4%) cumpriam esta definição.

¶Respondido pelos pais aos 8 anos e pelos adolescentes aos 16 anos.

**Diagnóstico médico até aos 8 e 16 anos, respetivamente.

††Definido como correspondendo a pieira ou respiração ruidosa aos 8 anos e pieira ou respiração ruidosa, dificuldade em respirar ou tosse problemática aos 16 anos.

‡‡Esteroides inalados ocasional ou regularmente (sob a forma de esteroides em monoterapia ou de uma combinação de esteroides inalados e agonista beta de ação prolongada).

AX^{0,5}, área sob a curva de reactância; IMC, índice de massa corporal; R, resistência dependente da frequência.A magreza estava associada a uma menor R_{s-20}.

A análise do estado do IMC aos 8 anos em relação à IOS aos 16 anos resultou em associações ligeiramente mais fracas, comparativamente com o IMC aos 16 anos. O peso excessivo nas raparigas e a obesidade nos rapazes aos 8 anos estavam associados a maiores R_{s-20} e AX^{0,5} aos 16 anos.

Associações entre o estado do IMC e sintomas de asma aos 16 anos

O peso excessivo (incluindo obesidade) revelou estar significativamente associado a sintomas de asma (pieira e dificuldades respiratórias durante o exercício), diagnóstico médico de asma e utilização de medicação para a asma em análises transversais aos 16 anos nas raparigas (quadro suplementar 2 disponível [online](#)), enquanto que foram observadas associações mais fracas no caso dos rapazes.

A categorização das crianças em grupos de peso excessivo (incluindo obesidade) e/ou pieira aos 16 anos (figura 2) revelou que o peso excessivo e a pieira estavam ambos independentemente associados a menores rácios FEV₁/FVC aos 16 anos (–2,5% (IC de 95% –3,6% a –1,3%) e –2,6% (IC de 95% –3,7% a –1,4%), respetivamente, nas raparigas e –2,0% (IC de 95% –3,2% a –0,8%) e –3,1% (IC de 95% –4,6% a –1,5%), respetivamente, nos rapazes). O peso excessivo e a pieira concomitantes estavam associados a uma redução adicional do rácio FEV₁/FVC (–3,8% (IC de 95% –5,9% a –1,8%) nas raparigas e –3,6% (IC de 95% –6,3% a –0,94%) nos rapazes), mas não se observou nenhuma interação significativa entre peso excessivo e pieira.

Dado o IMC e a asma estarem associados, procurámos investigar se a asma ou sintomas de asma podiam explicar a

associação entre peso excessivo/obesidade e função pulmonar. Por conseguinte, realizámos análises transversais separadas sobre o peso excessivo/obesidade e a função pulmonar aos 16 anos, ajustadas para pieira e asma. Nem a asma, nem a pieira, revelou ter um impacto importante sobre as estimativas entre peso excessivo/obesidade e função pulmonar (resultados não apresentados).

Associações entre o estado do IMC e biomarcadores de inflamação local e sistémica

Subsequentemente, analisámos associações transversais entre o estado do IMC e biomarcadores de inflamação local e sistémica aos 16 anos. Não se verificou nenhuma associação entre o estado do IMC e FE_{NO} (quadro suplementar 3 disponível [online](#)). O peso excessivo e a obesidade revelaram estar associados a contagens mais elevadas de neutrófilos no sangue nas raparigas (P = 0,03 e 0,007, respetivamente), mas a associação era fraca e não significativa nos rapazes (quadro suplementar 3 disponível [online](#)). A obesidade, mas não o peso excessivo, estava associada a contagens de eosinófilos no sangue ligeiramente mais elevadas nas raparigas (P < 0,001), enquanto que não foi observada nenhuma associação nos rapazes (quadro suplementar 3 disponível [online](#)).

Associações entre alteração do estado do IMC entre os 8 e os 16 anos e função pulmonar e inflamação aos 16 anos

A Figura 3 apresenta a associação entre o estado do IMC, analisado longitudinalmente entre os 8 e os 16 anos, e rácio FEV₁/FVC aos 16 anos. O IMC médio (DP) de cada grupo é apre-

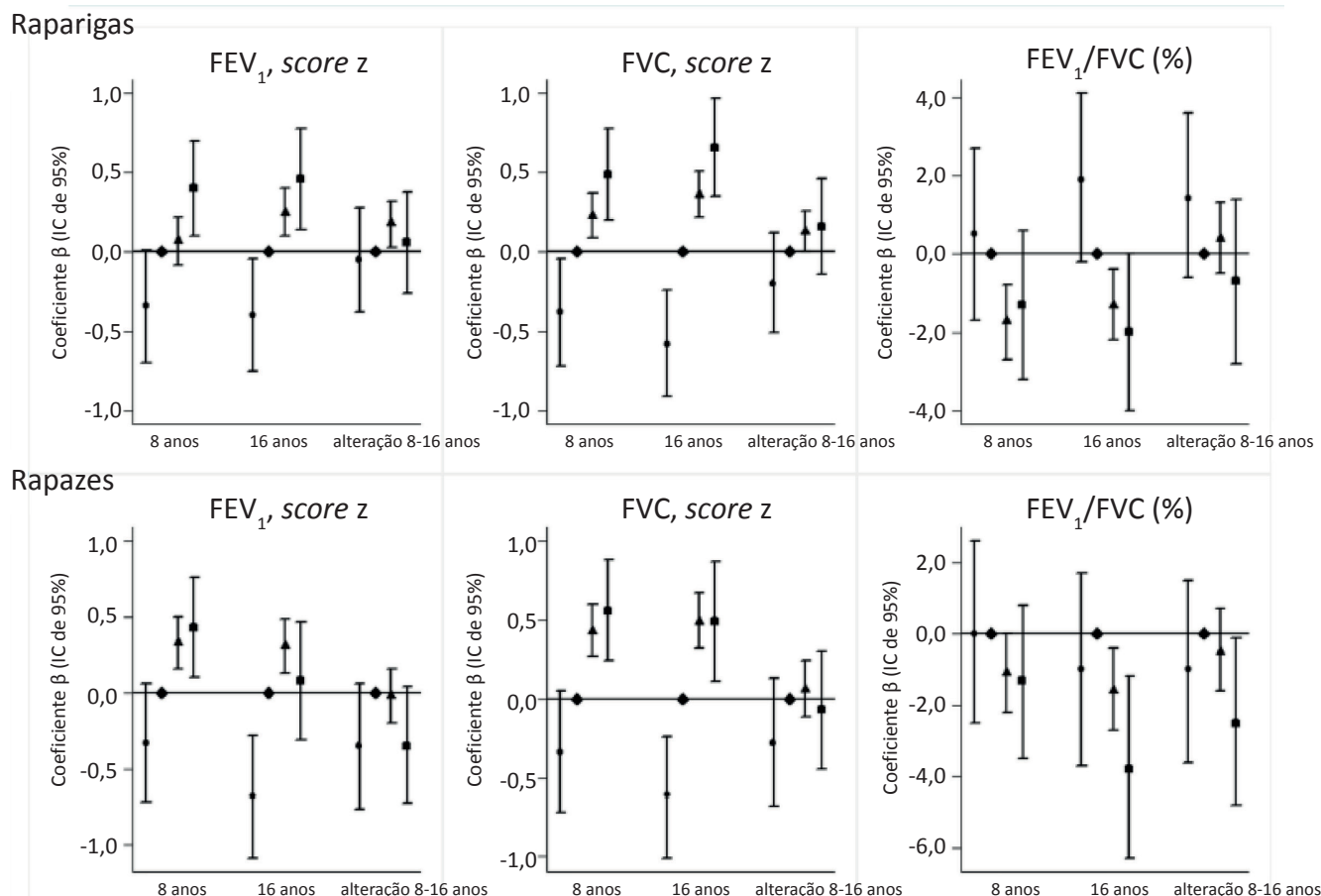


Figura 1 Associação entre o estado do IMC (magreza $\blacktriangle$, peso normal $\blacklozenge$ referente), peso excessivo ($\blacktriangle$) e obesidade ($\blacksquare$) aos 8 anos e função pulmonar (FEV_1 (scores z), FVC (scores z) e rácio FEV_1/FVC (%)) até aos 16 anos. Os coeficientes β e IC de 95% foram estimados utilizando modelos de efeitos mistos ($n = 1158$ raparigas com 1827 observações e $n = 1135$ rapazes com 1689 observações). As alterações da função pulmonar entre os 8 e os 16 anos («alteração 8–16 anos») foram estimadas pela interação entre o estado do IMC e a variável indicadora de tempo. IMC, índice de massa corporal.

sentado no quadro suplementar 4 disponível *online*. O peso excessivo (incluindo obesidade) persistente, mas não transitório, entre os 8 e os 16 revelou estar associado a um menor rácio FEV_1/FVC nas raparigas ($-2,8\%$ (IC de 95% $-4,1\%$ a $-1,2\%$)) e rapazes ($-2,7\%$ (IC de 95% $-4,4\%$ a $-1,1\%$)) aos 16 anos, comparativamente com o peso normal persistente. O peso excessivo aos 16 anos, mas não aos 8, estava marginalmente associado a um menor rácio FEV_1/FVC . O peso excessivo aos 16 anos, mas não aos 8, e o peso excessivo persistente estavam ainda associados a maiores $AX^{0.5}$ e R_{5-20} (quadro suplementar 5 disponível *online*), com associações significativamente mais fortes nas raparigas, comparativamente com os rapazes, na categoria de peso excessivo persistente (valor P para interação $< 0,05$). O peso excessivo transitório não demonstrou estar associado à $AX^{0.5}$ ou à R_{5-20} aos 16 anos. Não se observou

nenhuma associação entre a alteração do estado do IMC, entre os 8 e os 16 anos, e o FE_{NO} . O peso excessivo persistente entre os 8 e os 16 anos revelou, no entanto, estar associado a maiores contagens de neutrófilos, mas não de eosinófilos, no sangue, aos 16 anos (quadro suplementar 5 disponível *online*).

DISCUSSÃO

No presente estudo, analisámos associações longitudinais e transversais entre o estado do IMC e a função pulmonar, dos 8 aos 16 anos, em 2889 crianças da coorte de nascimento BAMSE, baseada na população. As análises principais revelaram que o peso excessivo e a obesidade estavam associados a evidências de obstrução das vias aéreas (rácio FEV_1/FVC reduzido), mas maior volume pulmonar (FVC) e fluxo pulmonar (FEV_1) até aos 16 anos, o que é consistente com a

Quadro 2 Associações entre o estado do IMC aos 8 e 16 anos e oscilometria de impulso aos 16 anos ($n = 1016$ raparigas aos 8 anos e 1258 raparigas aos 16 anos, $n = 999$ rapazes aos 8 anos e 1191 rapazes aos 16 anos)

	R_{5-20} (Pa·L ⁻¹ ·s)						$AX^{0.5}$ (Pa·L ⁻¹) ^{0.5}					
	Raparigas			Rapazes			Raparigas			Rapazes		
	β^*	IC 95%	Valor P	β^*	IC 95%	Valor P	β^*	IC 95%	Valor P	β^*	IC 95%	Valor P
Estado do IMC aos 8 anos												
Magreza	8,6	-10,0 a 27,2	0,36	-8,8	-25,2 a 7,5	0,29	0,8	-1,0 a 2,7	0,36	-1,0	-2,6 a 0,6	0,21
Peso normal	Referente			Referente			Referente			Referente		
Peso excessivo	10,9	2,0 a 19,7	0,02	6,8	-0,57 a 14,1	0,07	1,1	0,3 a 2,0	0,009	0,4	-0,3 a 1,2	0,23
Obesidade	11,6	-8,2 a 31,3	0,25	31,7	16,7 a 46,7	<0,001	-0,4	-2,4 a 1,5	0,65	2,3	0,8 a 3,8	0,003
Estado do IMC aos 16 anos												
Magreza	-15,9	-25,8 a -6,0	0,002	-12,9	-21,9 a -3,9	0,005	-0,4	-1,4 a 0,6	0,42	-0,3	-1,2 a 0,7	0,58
Peso normal	Referente			Referente			Referente			Referente		
Peso excessivo	32,7	24,5 a 40,9	<0,001	22,3	16,1 a 28,5	<0,001	3,1	2,3 a 3,9	<0,001	1,6	0,9 a 2,2	<0,001
Obesidade	56,8	38,3 a 75,4	<0,001	47,8	34,9 a 60,7	<0,001	3,1	1,3 a 4,9	0,001	3,5	2,2 a 4,8	<0,001

*Representa a diferença mediana na evolução clínica comparativamente com o grupo de referência, calculada por regressão linear sobre a mediana ajustada para idade e altura. $AX^{0.5}$, área sob a curva de reactância; IMC, índice de massa corporal; R, resistência dependente da frequência.

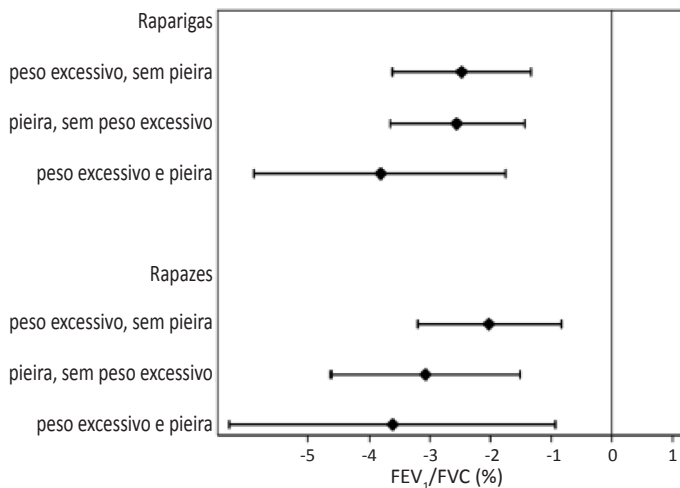


Figura 2 Associação entre peso excessivo (inclui peso excessivo e obesidade) e/ou pieira aos 16 anos e rácio FEV₁/FVC (%) aos 16 anos (n = 1015 raparigas e 840 rapazes). A estimativa pontual representa a diferença média no rácio FEV₁/FVC comparativamente com o grupo de referência (crianças sem peso excessivo nem pieira), calculada por regressão linear ajustada para idade e altura. As crianças com magreza estão excluídas.

maioria dos estudos anteriores sobre espirometria em crianças.^{4–12} Adicionalmente, verificámos que o peso excessivo e a obesidade estavam associados a indicações de obstrução das vias aéreas periféricas, conforme medida pela técnica de IOS em análises transversais, com associações mais fortes nas raparigas comparativamente com os rapazes. Estes resultados são inovadores e complementam e reforçam os nossos achados de espirometria relativos à obstrução das vias aéreas (baixo rácio FEV₁/FVC). Nos rapazes, a obesidade aos 8 anos estava associada a uma redução adicional do rácio FEV₁/FVC entre os 8 e os 16 anos, enquanto nas raparigas não se verificou nenhuma diminuição adicional desde os 8 até aos 16 anos de idade.

Forno *et al*¹⁴ demonstraram que a obesidade está associada a disanápse das vias aéreas e sugeriram que a obesidade está sobretudo relacionada com obstrução anatómica e de desenvolvimento das vias aéreas que pode não estar relacionada com inflamação das vias aéreas ou broncospasmo.¹⁴ No presente estudo, observámos associações similares, com disanápse das vias aéreas, em análises transversais aos 16 anos. Em consonância com a hipótese formulada por esses autores, não se verificou nenhuma associação entre o estado do IMC e o FE_{NO}. Os resultados são consistentes com estudos transversais ante-

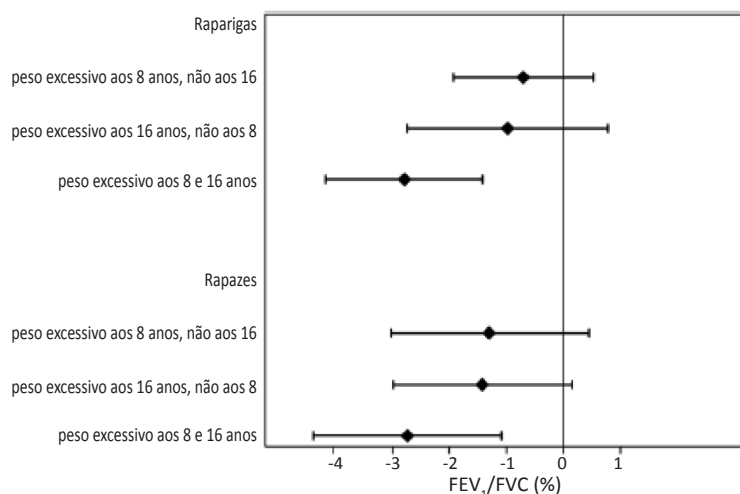


Figura 3 Associações entre o estado de peso excessivo (inclui peso excessivo e obesidade) entre os 8 e 16 anos e rácio FEV₁/FVC (%) aos 16 anos (n = 840 raparigas e 720 rapazes). A estimativa pontual representa a diferença média no rácio FEV₁/FVC comparativamente com o grupo de referência (crianças com peso normal aos 8 e 16 anos), calculada por regressão linear ajustada para idade e altura. As crianças com magreza estão excluídas.

riores, que não encontraram quaisquer associações ou encontraram apenas associações negativas entre o IMC e o FE_{NO} em crianças.^{12, 29–31} No geral, estes achados sugerem que a obesidade está associada a obstrução das vias aéreas não originada por inflamação eosinofílica das vias aéreas.

O peso excessivo e a pieira revelaram ambos estar independentemente associados a um rácio FEV₁/FVC mais baixo, em análises transversais, aos 16 anos. O peso excessivo e a pieira concomitantes estavam associados à redução adicional do rácio FEV₁/FVC, mas não se verificou nenhuma interação significativa entre o peso excessivo e a pieira, indicando que a associação entre peso excessivo e rácio FEV₁/FVC não difere em função do estado de pieira. De igual modo, o ajuste para asma ou pieira não afetou as associações transversais observadas entre o estado do IMC e a função pulmonar aos 16 anos, indicando que os resultados não são explicados por asma ou sintomas de asma. Contudo, em análises transversais aos 16 anos, o peso excessivo e a obesidade revelaram estar associados a contagens de neutrófilos no sangue mais elevadas, especialmente nas raparigas. Foi demonstrado anteriormente que a asma em crianças obesas é, sobretudo, não eosinofílica no sexo feminino, mas não no sexo masculino.³¹ Em adultos, a obesidade foi associada à presença de neutrófilos no sangue e expetoração em mulheres asmáticas, mas não em homens.^{32, 33} Nestes estudos não se observou nenhuma associação significativa com eosinófilos. No seu todo, estes resultados sugerem que o peso excessivo e a obesidade no sexo feminino estão, sobretudo, associados a uma inflamação sistémica neutrofílica, e não eosinofílica, embora os achados sejam menos claros no caso do sexo masculino. Contudo, deve referir-se que, no nosso estudo, os níveis de eosinófilos e de neutrófilos se revelaram aumentados em raparigas obesas, indicando um efeito inflamatório sistémico geral nestes indivíduos.

As maiores R_{5–20} e AX^{0.5} entre indivíduos com peso excessivo e obesos podem ser explicadas pela compressão das regiões pulmonares basais, devido ao maior volume abdominal.³⁴ Um pulmão comprimido reduz a complacência do sistema respiratório geral, incluindo as vias aéreas pequenas. O maior volume pulmonar entre indivíduos com peso excessivo e obesos deveria, em teoria, conduzir a menor resistência e maior complacência. Contudo, este pode não ser o caso, dado a respiração cíclica envolver sobretudo as partes basais, mais comprimidas, do pulmão.³⁵ Pelo mesmo motivo, o rácio FEV₁/FVC pode ser mais baixo entre indivíduos com peso excessivo e obesos, porque o ar expirado provém das regiões basais comprimidas do pulmão no final da expiração forçada. No entanto, os impactos fisiológicos da obesidade sobre a função pulmonar aparentam ser reversíveis, dado ter sido demonstrado que a perda de peso induzida por cirurgia bariátrica melhora a função das vias aéreas pequenas e o rácio FEV₁/FVC, em doentes adultos obesos.³⁶ As nossas análises longitudinais sobre a alteração do estado do IMC, entre os 8 e os 16 anos, revelaram que o peso excessivo persistente, mas não transitório, entre os 8 e os 16 anos, estava associado a obstrução das vias aéreas aos 16 anos. Estes resultados reforçam os do estudo holandês PIAMA, o qual demonstrou que um elevado IMC persistente, mas não transitório, entre os 8 e os 12 anos, estava associado a um rácio FEV₁/FVC reduzido.¹⁹ Do ponto de vista da saúde pública, estes achados são importantes, pois indicam, mais uma vez, que as reduções da função pulmonar relacionadas com a obesidade são reversíveis e sublinham a importância do controlo do peso excessivo e da obesidade o mais cedo possível.

As mais-valias do presente estudo incluem a coorte de grandes dimensões, baseada na população, com uma elevada taxa de resposta, as repetidas medições do estado do IMC e espirometria e a avaliação da função pulmonar utilizando tanto espirometria como IOS. Tal permitiu-nos realizar aná-

lises longitudinais, analisando tanto alterações no estado do IMC como alterações da função pulmonar ao longo do tempo. Algumas potenciais limitações devem ser mencionadas. A maioria dos artigos existentes, incluindo o nosso presente estudo, carecem de avaliação da composição corporal, baseando-se no IMC para definir peso excessivo e obesidade. Embora o IMC, de acordo com a OMS, proporcione a medida de obesidade mais útil ao nível da população,³⁷ não consegue diferenciar entre tecido magro e tecido adiposo. Durante a adolescência, o maior IMC pode, em certa medida, refletir o estado pubertário e o ganho de massa magra em vez de massa gorda. O estado pubertário também está relacionado com o desenvolvimento pulmonar.³⁸ No nosso estudo, o estado pubertário foi, por conseguinte, avaliado como um potencial confundidor, mas não demonstrou afetar os resultados. A análise da composição corporal pode, todavia, proporcionar mais informações sobre a associação obesidade-função pulmonar, e os depósitos de gordura local, como a gordura visceral, podem, pelo menos em parte, motivar a associação entre obesidade e asma.³⁰ O tecido adiposo segrega várias citocinas pró-inflamatórias diferentes, o que pode explicar esta associação. Contudo, no presente estudo, não dispúnhamos de informações sobre estas citocinas.

No presente estudo, não foi realizada uma avaliação da capacidade pulmonar total. Adicionalmente, os sintomas e a medicação da asma foram definidos com base no autorrelato dos pais ou adolescentes. Tal pode causar uma sobrestimativa das associações se as crianças com peso excessivo forem mais atentas aos sintomas de asma comparativamente com as crianças com peso normal. De igual modo, embora tenham sido avaliados vários fatores como potenciais confundidores, as associações observadas podem, como quase sempre em estudos observacionais, ser influenciadas por fatores de confusão residuais ou não medidos. Além do mais, os marcadores de inflamação apenas foram medidos aos 16 anos de idade e não foi realizada nenhuma análise de mediação formal para testar se mediavam a associação observada entre peso excessivo/obesidade e função pulmonar. Por último, embora os participantes pertencessem a uma coorte baseada na população, não pode ser excluído enviesamento na seleção, dado existirem algumas diferenças entre as crianças que foram incluídas nas análises e as que foram excluídas. No presente estudo, as crianças que participaram na investigação clínica aos 16 anos tinham um IMC autorrelatado ligeiramente mais baixo do que aquelas que apenas responderam ao questionário (21,1 kg/m² comparativamente com 21,5 kg/m²), o que pode potencialmente ter conduzido a uma subestimativa da verdadeira associação. Adicionalmente, a prevalência de peso excessivo e obesidade na nossa população do estudo é ligeiramente inferior quando comparada com os atuais inquéritos nacionais da Suécia³⁹ e dos EUA.⁴⁰

Com uma crescente prevalência da obesidade entre crianças e adolescentes, os nossos resultados podem ter importantes implicações clínicas quanto à importância da função pulmonar na infância, como determinante essencial da função pulmonar na idade adulta.⁴¹ Por conseguinte, a identificação de fatores de risco modificáveis, como peso excessivo e obesidade, é importante para a prevenção de função pulmonar deficiente e, potencialmente, doença respiratória subsequente.

CONCLUSÃO

Na infância e na adolescência, tanto o peso excessivo como a obesidade e, em particular, o peso excessivo persistente foram associados a evidências de obstrução das vias aéreas, incluindo as vias aéreas pequenas. No sexo feminino, o peso excessivo e a obesidade foram ainda associados a um aumento do número de neutrófilos circulantes. No entanto, os volumes e fluxos pul-

monares foram, em geral, mais elevados em crianças com peso excessivo, comparativamente com crianças com peso normal, e o impacto a longo prazo da obesidade na infância sobre a saúde respiratória tem de ser explorado em maior profundidade.

Agradecimentos Agradecemos a todos os participantes do estudo BAMSE, bem como a todos os funcionários envolvidos, especialmente Eva Hallner e Sara Nilsson. O estatístico Niklas Andersson também é reconhecido por seu apoio estatístico.

Contribuições EM, AB e IK são os investigadores principais da coorte BAMSE. SE, AB e EM projetaram o estudo. SE, JH, IK, JLPP, PT, PMG, AB e EM planejaram as análises e interpretaram os resultados. SE realizou as análises estatísticas e preparou o primeiro manuscrito. A MB forneceu conhecimentos estatísticos para as análises. SE, JH, IK, JLPP, PT, MB, PMG, AB e EM reviram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Financiamento Este trabalho foi apoiado pelo Conselho de Pesquisa Sueca (VR), pelo Conselho do Condado de Estocolmo (ALF), pela Fundação Sueca de Coração e Pulmão, pelo Conselho Sueco de Pesquisa para Saúde, Vida Profissional e Bem-Estar, Fundação Sueca de Asma e Alergia, Comissão Europeia. Sétimo Programa Quadro 29 MeDALL ao abrigo do contrato de subvenção n. O 261357, da Fundação Freemason Child House em Estocolmo e do Conselho Sueco de Investigação Formas.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética Conselho Regional de Revisão Ética em Estocolmo.

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

Nota de autor ISGlobal é um membro do Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

Open Access Este é um artigo Open Access, distribuído ao abrigo da licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), a qual permite que terceiros o distribuam, reformulem, adaptem e usem este trabalho de forma não comercial e que registem licença para os respetivos trabalhos que daí derivem, em termos diversos, desde que o trabalho original seja devidamente citado e que a sua utilização não seja comercial. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> © Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. (WHO technical report series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000:1–253.
- McClean KM, Kee F, Young IS, et al. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. Thorax 2008;63:649–54.
- Umetsu DT. Mechanisms by which obesity impacts upon asthma. Thorax 2017;72:174–7.
- T antisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). Thorax 2003;58:1036–41.
- Bekkers MB, Wijga AH, de Jongste JC, et al. Waist circumference, BMI, and lung function in 8-year-old children: the PIAMA birth cohort study. Pediatr Pulmonol 2013;48:674–82.
- Chen Y, Rennie D, Cormier Y, et al. Waist circumference associated with pulmonary function in children. Pediatr Pulmonol 2009;44:216–21.
- Chen YC, Huang YL, Ho WC, et al. Gender differences in effects of obesity and asthma on adolescent lung function: Results from a population-based study. J Asthma 2017;54:279–85.
- Chu YT, Chen WY, Wang TN, et al. Extreme BMI predicts higher asthma prevalence and is associated with lung function impairment in school-aged children. Pediatr Pulmonol 2009;44:472–9.
- Cibella F, Bruno A, Cuttitta G, et al. An elevated body mass index increases lung volume but reduces airflow in Italian schoolchildren. PLoS One 2015;10:e0127154.
- Davidson WJ, Mackenzie-Rife KA, Witmans MB, et al. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents. Pediatr Pulmonol 2014;49:1003–10.
- Han YY, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:32–9.
- Yao TC, Tsai HJ, Chang SW, et al. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow and exhaled nitric oxide in children. PLoS One 2017;12:e0174691.
- Forno E, Han YY, Mullen J, et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017.
- Forno E, Weiner DJ, Mullen J, et al. Obesity and airway dysplasia in children with and without asthma. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:314–23.
- McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. Eur Clin Respir J 2014;1:25898.
- Bickel S, Popler J, Lesnick B, et al. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. Chest 2014;146:841–7.
- van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, et al. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. J Allergy Clin Immunol 2013;131:646–57.
- Takeda T, Oga T, Niimi A, et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. Respiration 2010;80:120–6.
- Bekkers MB, Wijga AH, Gehring U, et al. BMI, waist circumference at 8 and 12 years of age and FVC and FEV1 at 12 years of age: the PIAMA birth cohort study. BMC Pulm Med 2015;15:39.
- Ballardini N, Kull I, Lind T, et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12: data from the BAMSE birth cohort. Allergy 2012;67:537–44.
- Wickman M, Kull I, Pershagen G, et al. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2002;13(Suppl 15):11–13.
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. Pediatr Obes 2012;7:284–94.
- Hallberg J, Thunqvist P, Schultz ES, et al. Asthma phenotypes and lung function up to 16 years of age—the BAMSE cohort. Allergy 2015;70:667–73.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319–38.
- Schultz ES, Hallberg J, Gustafsson PM, et al. Early life exposure to traffic-related air pollution and lung function in adolescence assessed with impulse oscillometry. J Allergy Clin Immunol 2016;138:930–2.
- American Thoracic Society European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912–30.
- Koenker R. Quantile regression. New York, NY: Cambridge University Press, 2005.
- Quanjor PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012;40:1324–43.
- Chen M, den Dekker HT, Kruitthof CJ, et al. Early childhood growth patterns and school-age respiratory resistance, fractional exhaled nitric oxide and asthma. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:854–60.
- den Dekker HT, Ros KPI, de Jongste JC, et al. Body fat mass distribution and interrupter resistance, fractional exhaled nitric oxide, and asthma at school-age. J Allergy Clin Immunol 2017;139:810–8.
- Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, et al. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. Eur Respir J 2013;42:1012–9.
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. Eur Respir J 2011;38:594–602.
- Tenga E, Tideman SW, Kerstjens HA, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. Allergy 2012;67:1060–8.
- Gronqvist M, Bergsten E, Eiken O, et al. Inter- and intra-regional ventilation inhomogeneity in hypergravity and after pressurization of an anti-G suit. J Appl Physiol 2003;94:1353–64.
- Bryan AC, Milic-Emili J, Pengelly D. Effect of gravity on the distribution of pulmonary ventilation. J Appl Physiol 1966;21:778–84.
- van Huiste A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. Thorax 2015;70:659–67.
- World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet N°311 [Internet: World Health Organization, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (cited 30 Jun 2017).
- Nève V, Girard F, Flahault A, et al. Lung and thorax development during adolescence: relationship with pubertal status. Eur Respir J 2002;20:1292–8.
- The Public Health Agency of Sweden. Övervikt och fetma – nationella resultat och tidsserier 2016. The Public Health Agency of Sweden 2016. <https://www.folkhalsorapporter.se/statistik/statistikdatabaser-ochvisueller/nationella-folkhalsoenkaten/levnadsva-nor/overvikt-och-fetma/> (cited 17 June 2016).
- Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief 2015;219:1–8.
- Melén E, Guerra S. Recent advances in understanding lung function development. F1000Res 2017;6:726.

1 VEZ DIA¹

xoterna[®] breezhaler[®]

Indacaterol/glicopirróio pó para inalação, cápsulas

Primeira associação fixa LAMA/LABA^{1*}MELHORA OS SINTOMAS DE HOJE⁴...... PREVINE FUTURAS EXACERBAÇÕES³Estudo CRYSTAL⁴

117%

Melhoria da dispneia
vs LABA/ICS⁴(Medida através do TDI.
Cálculo realizado a partir dos dados
de Melhoria do TDI do Estudo
CRYSTAL ($\Delta = 1,10$ uds;
 $p < 0,0001$ às 12 semanas)

17%

de diminuição
na taxa de exacerbações
moderadas a graves
vs SFC³
(às 52 semanas) $p < 0,001$ Estudo FLAME³

**BREEZHALER, O DISPOSITIVO
COM MENOR TAXA DE ERROS CRÍTICOS**
ASSOCIADOS AO SEU USO⁵**

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Nota Importante: Antes de prescrever consulte o Resumo das Características do Medicamento. **APRESENTAÇÃO:** Pó para inalação, cápsulas contendo 143 microgramas de maleato de indacaterol equivalente a 110 µg de indacaterol e 63 µg de brometo de glicopirróio equivalente a 50 µg de glicopirróio. Cada dose libertada do aplicador bucal do inalador contém 110 µg de maleato de indacaterol equivalente a 85 µg de indacaterol e 54 µg de brometo de glicopirróio equivalente a 43 µg de glicopirróio. **INDICAÇÕES:** Xoterna Breezhaler é indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para alívio dos sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Adultos:** A dose recomendada é a inalação do conteúdo de uma cápsula uma vez por dia, usando o inalador Xoterna Breezhaler. **Populações especiais de doentes:** **Compromisso renal:** pode ser usado na dose recomendada em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal que necessitem de diálise, este deve ser usado se o benefício esperado superar o risco potencial. **Compromisso hepático:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não estão disponíveis dados para a utilização em doentes com compromisso grave da função hepática. **População idosa:** pode ser utilizado na dose recomendada em doentes idosos (idade igual ou superior a 75 anos). **População pediátrica (<18 anos):** a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração:** As cápsulas de Xoterna Breezhaler devem ser administradas pela via inalatória oral e apenas com a utilização do inalador Xoterna Breezhaler. As cápsulas não devem ser engolidas. Xoterna Breezhaler deve ser administrado à mesma hora do dia todos os dias. Se for omitida uma dose, esta deve ser tomada assim que possível no mesmo dia. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem mais do que uma dose por dia. As cápsulas devem ser sempre conservadas no blister de origem para proteger da humidade, e apenas retiradas imediatamente antes da utilização. Os doentes devem ser instruídos sobre como administrar o medicamento corretamente. Os doentes que não sentiram melhorias na respiração devem ser questionados se estão a engolir o medicamento em vez de o inalar. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes de Xoterna Breezhaler. **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES:** ♦ Xoterna Breezhaler não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos de longa duração ou antagonistas muscarínicos de longa duração. ♦ **asma:** não deve ser usado no tratamento da asma, os agonistas beta-adrenérgicos de longa duração podem aumentar o risco de acontecimentos adversos graves relacionados com a asma, incluindo mortes relacionadas com a asma, quando utilizados no tratamento da asma. ♦ **utilização aguda:** não está indicado para o tratamento de episódios agudos de broncoespasmo. ♦ **hipersensibilidade:** se ocorrerem reações de hipersensibilidade, em particular angioedema, urticária ou erupção cutânea, o tratamento com Xoterna Breezhaler deve ser descontinuado e deverá ser instituída terapêutica alternativa. ♦ **broncoespasmo paradoxal:** tal como com outra terapêutica de inalação, Xoterna Breezhaler pode resultar em broncoespasmo paradoxal, o que pode pôr em risco a vida. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e deverá ser instituída terapêutica alternativa. ♦ **efeitos anticolinérgicos relacionados com glicopirróio:** utilizar com precaução em doentes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária. ♦ **efeitos sistémicos de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações cardiovasculares (doença arterial coronária, enfarte agudo do miocárdio, arritmias cardíacas, hipertensão); em doentes com perturbações convulsivas ou tirotoxicose, e em doentes com resposta aumentada aos agonistas beta-adrenérgicos. ♦ **doentes com compromisso renal grave:** apenas deve ser utilizado se o benefício esperado superar o risco potencial em doentes com compromisso renal grave, incluindo os com doença renal terminal necessitando de diálise. ♦ **efeitos cardiovasculares de beta-agonistas:** tal como com outros agonistas beta-adrenérgicos, pode causar efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em alguns doentes, evidenciados pelo aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e/ou sintomas, alterações no eletrocardiograma (ECG). ♦ **hipocalcémia:** os agonistas beta-adrenérgicos podem produzir hipocalcémia significativa em alguns doentes, o que potencialmente pode levar a reações adversas cardiovasculares. A diminuição do potássio sérico é usualmente transitória, não requerendo suplementação. Em doentes com DPOC grave, a hipocalcémia pode ser potenciada pela hipoxia e pela terapêutica concomitante, o que pode aumentar a suscetibilidade a arritmias cardíacas. ♦ **hiperglicémia:** A inalação de doses elevadas de agonistas beta-adrenérgicos pode produzir aumento da glicose plasmática. Ao iniciar o tratamento com Xoterna Breezhaler, a glicose plasmática deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes diabéticos. **GRAVIDEZ:** apenas deve ser usado durante a gravidez se os benefícios esperados para o doente compensarem os potenciais riscos para o feto. **TRABALHO DE PARTO: Informação relacionada com indacaterol** – tal como com outros medicamentos contendo agonistas beta-adrenérgicos, Xoterna Breezhaler pode inibir o trabalho de parto devido ao efeito relaxante no músculo liso uterino. **ALEITAMENTO:** apenas deve ser considerado se os benefícios esperados para a mulher compensarem qualquer potencial risco para a criança. **FERTILIDADE:** os estudos de reprodução e outros dados em animais não levantam preocupações no que respeita à fertilidade quer em machos quer em fêmeas. **INTERAÇÕES:** ♦ Não foram conduzidos estudos de interação específicos com Xoterna Breezhaler. A informação sobre o potencial de interações é baseada no potencial para cada um dos seus dois componentes. ♦ não deve ser administrado conjuntamente com bloqueadores beta-adrenérgicos (incluindo colírios) exceto se existirem razões imperiosas para a sua utilização. ♦ Os fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT podem aumentar o risco de arritmia ventricular. ♦ a administração concomitante de outros agentes simpaticomiméticos pode potenciar os efeitos indesejáveis. ♦ o tratamento concomitante com derivados da metilxantina, corticosteroides ou diuréticos não-poupaadores de potássio pode potenciar o possível efeito hipocalcémico dos agonistas beta-adrenérgicos. ♦ A inibição dos principais contribuidores para a depuração do indacaterol, CYP3A4 e glicoproteína P (P-gp) não tem impacto na segurança das doses terapêuticas. ♦ a coadministração com outros medicamentos que contêm anticolinérgicos não foi estudada e portanto não é recomendada. ♦ não se esperam interações medicamentosas relevantes quando glicopirróio é coadministrado com dimetidina ou outros inibidores do transporte de cationes orgânicos. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** O perfil de segurança é caracterizado por sintomas beta-adrenérgicos e anticolinérgicos típicos relacionados com os componentes individuais da associação. Outras reações adversas mais frequentes relacionadas com o medicamento foram tosse, nasofaringite e cefaleias. **Reações adversas de Xoterna Breezhaler:** ♦ **Muito frequentes** ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior. ♦ **Frequentes** ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nasofaringite, infecção do trato urinário, sinusite, rinite, hipersensibilidade, hiperglicémia e diabetes mellitus, tonturas, cefaleias, tosse, dor orofaríngea incluindo irritação da garganta, dispepsia, cáries dentárias, obstrução da bexiga e retenção urinária, plexia(1), dor torácica. ♦ **Pouco frequentes** ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): angioedema, insónia, glaucoma(1), doença cardíaca isquémica, fibrilação atrial, taquicardia, palpitações, broncoespasmo paradoxal, disfonia, epistaxis, gastroenterite, xerostomia, prurido/exantema, dor musculoesquelética, espasmos musculares, mialgias, dor nas extremidades, edema periférico e fadiga. ♦ **Raros** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): parestesias. (1) Reação adversa observada com Xoterna Breezhaler mas não com os componentes individuais. **TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Reino Unido. **REPRESENTANTE LOCAL:** Laboratório Medinfar-Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1, 1.ª Venda Nova 2700-547 Amadora. **Escalação de comparticipação:** B (69%). Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM/representante local do titular da AIM. XOT_RCM201611_IEC_V06

* Informação sobre medicamentos do INFARMED consultada em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php (accedida em 2018/02/15); ** Erro crítico: aquele que pode afetar substancialmente a dose que chega ao pulmão; LABA β_2 - agonista de longa acção; ICS - Corticosteroide Inalado; TDI - Transition Dyspnea Index; SFC - Salmeterol/Fluticasona 50/50µg 2x dia. 1. RCM XOTERNA® BREEZHALER® 10/2017; 2. Cazzola M, Ora J, Puxeddu E, et al Indacaterol/glicopirróio. Combination for COPD. Pulm thox (2017) doi: 10.1007/541030-016-0024-0; 3. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR. Indacaterol/Glycopyrronium Versus Salmeterol/Fluticasone for COPD Exacerbations. New England Journal of Medicine. 2016; 4. Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respir Res. 2017 Jul 18;18(1):140; 5. Molimard M, Raheison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients. Eur Respir J 2017; 49:1601794 [https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2016]. Otimização avaliada pela taxa de erros críticos de Breezhaler® vs. restantes inaladores em estudo (RespiMat®, pMDI®, Turbuhaler®, Handihaler® e Diskus®). **População estudo CRYSTAL:** Doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica moderada e com ≤ 1 exacerbação no ano prévio. **População estudo FLAME:** Doentes com DPOC com história de ≥ 1 exacerbações no ano prévio à inclusão. Doentes exacerbadores e não exacerbadores efectuando doentes assintomáticos.

Sob licença Novartis. Xoterna-2018-04-FL-04 elaborado em fevereiro de 2018

Elevada prevalência de tuberculose latente e infecção por vírus transmissíveis pelo sangue numa população de sem-abrigo

Robert W Aldridge,^{1,2} Andrew C Hayward,^{1,2,3} Sara Hemming,^{1,2,4} Susan K Yates,^{1,2,4} Gloria Ferenando,^{1,2,4} Lucia Possas,^{1,2,4} Elizabeth Garber,^{1,2,4} John M Watson,¹ Anna Maria Geretti,⁵ Timothy Daniel McHugh,⁶ Marc Lipman,^{4,7} Alistair Story⁸

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209579>).

¹Centre for Public Health Data Science, Institute of Health Informatics, University College London, London, UK

²Department of Infectious Disease Informatics, The Farr Institute of Health Informatics Research, London, UK

³Institute of Epidemiology and Health Care, University College London, London, UK

⁴Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

⁵Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool, Liverpool, UK

⁶Centre for Clinical Microbiology, Division of Infection and Immunity, University College London, London, UK

⁷UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London, London, UK

⁸Find&Treat, University College London Hospitals, London, UK

Correspondência para

Dr Andrew C Hayward, Research Department of Infectious Disease Informatics, Farr Institute of Health Informatics Research, University College London, London NW1 2DA, UK; a.hayward@ucl.ac.uk

Recebido a 13 de outubro de 2016

Revisto a 28 de novembro de 2017

Aceite a 8 de janeiro de 2018

Publicado primeiro online a 29 de janeiro de 2018

Para citar: Aldridge RW, Hayward AC, Hemming S, et al. Thorax 2018;73:557–564.

RESUMO

Introdução Foi demonstrado que as populações sem-abrigo urbanas no Reino Unido têm elevadas taxas de tuberculose ativa, mas pouco se sabe sobre a prevalência de tuberculose de infecção latente (LTBI). Este estudo teve por objetivo estimar a prevalência de LTBI entre indivíduos que recorrem a albergues para sem-abrigo em Londres.

Métodos Realizámos uma investigação transversal com seguimento dos resultados em albergues utilizados por pessoas sem-abrigo na cidade de Londres. O nosso parâmetro de avaliação primário era a prevalência de LTBI. O recrutamento para o estudo decorreu entre maio de 2011 e junho de 2013. Para estimar uma prevalência de LTBI de 10% com IC de 95% entre os 8 e os 13%, necessitámos de 500 participantes.

Resultados 491/804 (61,1%) indivíduos aceitaram ser submetidos a rastreio. A prevalência de LTBI era de 16,5% (81/491; IC de 95%, 13,2 a 19,8). Em indivíduos nascidos no Reino Unido, um historial de reclusão estava associado a um maior risco de LTBI (RP de 3,49; IC de 95%, 1,10 a 11,04; P = 0,018) após ajuste para idade, duração da condição de sem-abrigo e consumo de drogas ilícitas. Dos três indivíduos que cumpriam as *guidelines* inglesas para o tratamento da LTBI aquando do estudo, nenhum utilizou os serviços de saúde após encaminhamento para tratamento. A prevalência de infecção por hepatite B no passado era de 10,4% (51/489; IC de 95%, 7,7 a 13,1) e 59,5% (291/489; IC de 95%, 55,1 a 63,9) dos indivíduos não eram imunes. A prevalência de infecção por hepatite C atual era de 10,4% (51/489; IC de 95%, 7,8 a 13,1).

Conclusões Este estudo demonstra a elevada prevalência de LTBI em pessoas sem-abrigo em Londres e o associado fraco envolvimento com os serviços de cuidados de saúde. Neste grupo, existe uma enorme necessidade por colmatar no campo do tratamento da LTBI e da infecção por hepatite C, bem como no campo da vacinação contra a hepatite B.

INTRODUÇÃO

Os indivíduos sem-abrigo têm elevadas taxas de tuberculose pulmonar ativa e, muitas vezes, recorrem tardiamente aos serviços de cuidados de saúde.¹ Foi demonstrado que a tuberculose de infecção latente (LTBI) é frequente em populações de sem-abrigo em países com baixo impacto da doença,^{2,3} mas são limitados os dados relativos ao Reino Unido disponíveis.

A condição de sem-abrigo e a tuberculose em populações de sem-abrigo são, ambos, pro-

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual é a prevalência da tuberculose de infecção latente (LTBI, do inglês *Latent Tuberculosis Infection*) e de infecções virais transmissíveis pelo sangue em pessoas sem-abrigo, em Londres, e quais os resultados obtidos nas que foram encaminhadas para serviços de cuidados de saúde?

Que conclusão foi alcançada?

► As pessoas sem-abrigo em Londres apresentam uma prevalência muito elevada de LTBI e de infecção e coinfeção pelo VHB e pelo VHC, agravada por um fraco envolvimento com os serviços de cuidados de saúde.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Relatamos pela primeira vez o impacto da LTBI e de vírus transmissíveis pelo sangue em pessoas sem-abrigo que vivem numa área metropolitana do Reino Unido.

Os achados destacam a necessidade de assegurar que as recentes melhorias ao nível dos diagnósticos e das terapêuticas podem beneficiar as populações mais vulneráveis e excluídas.

blemas que têm vindo a tornar-se cada vez mais significativos em Londres.

Utilizando dados recolhidos numa base de dados multiagência sobre sem-abrigo e a população de rua mais alargada (*Combined Homelessness and Information Network* (CHAIN)), estima-se que existam anualmente cerca de 8000 pessoas sem-abrigo em Londres.⁴ Comparativamente com os menos de 4000 casos registados em 2010, este número duplicou, ao mesmo tempo que se verificou uma redução anual do número de camas individuais e camas para casais sem dependentes em albergues para sem-abrigo em toda a Inglaterra, de 43 655 em 2010 para 35 727 em 2016.⁵ Em 2014, foi estimado que 3,6% (89/2498) dos casos com informações disponíveis sobre fatores de risco social tinham um historial de tuberculose.⁶ Um estudo realizado para estimar a prevalência pontual de tuberculose ativa em Londres estimou que, embora a prevalência geral fosse de 27 casos por cada 100 000 pessoas, era consideravelmente

maior em pessoas sem-abrigo, com 788 casos por cada 100 000 pessoas.¹

Desenvolvimentos nos campos do rastreio e do tratamento da LTBI e de vírus transmissíveis pelo sangue (BBV, do inglês *bloodborne viruses*) proporcionam novas oportunidades para o diagnóstico e gestão eficazes.^{7,8} Apesar destes avanços, continuam a existir preocupações quanto ao tratamento da LTBI nesta população de sem-abrigo devido à fraca adesão ao tratamento e ao potencial para hepatotoxicidade exacerbada por taxas elevadas de doença hepática de origem alcoólica ou viral.⁹ É igualmente importante determinar a atual capacidade dos serviços de saúde para tratar com sucesso as pessoas sem-abrigo identificadas como sendo portadoras de determinada infecção antes da implementação de um programa de rastreio e tratamento sistemático.

Devido à incerteza quanto à prevalência de LTBI e BBV em populações de sem-abrigo, continuam a existir dúvidas quanto à eficiência e relação custo-eficácia de uma estratégia de rastreio de LTBI e BBV neste grupo. Consequentemente, realizamos uma investigação transversal para estimar a prevalência de LTBI e BBV entre utilizadores de albergues para sem-abrigo em Londres, um grupo que é amplamente representativo da população de sem-abrigo no Reino Unido. Também examinamos os resultados do encaminhamento para serviços de cuidados de saúde ao fim de 12 meses.

MÉTODOS

População do estudo

Realizamos um ensaio de investigação transversal para LTBI, hepatite B, hepatite C e VIH em residentes em albergues para sem-abrigo em Londres. O estudo foi realizado paralelamente com o serviço «Find and Treat» (F&T) (Encontrar e Tratar) dirigido pelo *National Health Service* (NHS) (Serviço Nacional de Saúde). O programa F&T identifica casos de tuberculose ativa utilizando radiografia torácica digital e apoia os doentes para que realizem tratamento.¹⁰ O recrutamento para o estudo decorreu entre maio de 2011 e junho de 2013, e foi realizada amostragem de conveniência à medida que os indivíduos eram submetidos a rastreio no âmbito do programa F&T.

Os indivíduos eram elegíveis para participação no estudo se tivessem mais de 18 anos de idade, residissem num albergue para sem-abrigo à data do rastreio F&T, tivessem uma radiografia torácica de rastreio de tuberculose realizada ao abrigo do programa F&T (ou noutro local nos 6 meses anteriores que pudesse ser comprovada) e fossem capazes de facultar consentimento informado por escrito.

Dados sociodemográficos e relativos a fatores de risco, incluindo informações autorrelatadas sobre idade, sexo, historial de reclusão, historial de consumo de drogas e alcoolismo, historial da condição de sem-abrigo e país de nascimento, foram recolhidos por uma equipa de investigação dedicada utilizando um questionário em papel. O questionário foi dirigido a utilizadores de albergues para sem-abrigo e melhorado com a sua ajuda no início do estudo.

Encaminhamento para serviços do NHS

De acordo com as *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Cuidados), até março de 2012 os indivíduos diagnosticados com LTBI deviam receber aconselhamento sobre os sintomas da tuberculose, e os coinfectados pelo VIH eram encaminhados para serviços de saúde locais.¹¹ A partir de março de 2012, todos os indivíduos diagnosticados com LTBI que tivessem menos de 35 anos de idade deviam ser encaminhados para serviços de saúde locais, refletindo novas *guidelines* do NICE para a identificação e tratamento da tuberculose entre grupos difíceis de alcançar.¹² Os indivíduos com infecção atual pelo VHB ou VHC e infecção pelo VIH previamente não diagnosticada eram encaminhados para 14 serviços de saúde locais, e os resultados foram recolhidos 12 meses após o encaminhamento pela equipa de investigação, através de contacto telefónico ou direto com médicos e enfermeiros para os quais os doentes tinham sido encaminhados.

O estudo foi aprovado pela *East of England-Essex National Research Ethics Service Committee* (n.º 10/H0302/5).

Testes laboratoriais

Foram obtidas amostras de sangue total venoso para testar a presença de LTBI e BBV. A LTBI foi medida utilizando o ensaio

Quadro 1 Definições de classificações utilizadas para LTBI, hepatite B, hepatite C e VIH

Infecção (número submetido a rastreio)	Estado de classificação	Definição	Número classificado (%)*
Tuberculose latente (n = 489)†	Positivo‡	Resposta a antígeno específico da TB > 0,35 UI/ml e ausência de evidências de doença ativa em avaliação clínica	81 (16,5)
	Negativo	Resposta a antígeno específico da TB < 0,35 UI/ml	408 (83,1)
Hepatite B (n = 489)†	Atual	Positivo para HBsAg, negativo para anti-HBc, negativo para anti-HBs	7 (1,4)
	Anterior	Negativo para HBsAg, positivo para anti-HBc, positivo para anti-HBs (confirmada; n = 43) Ou Negativo para HBsAg, positivo para anti-HBc, negativo para anti-HBs (provável; n = 8)	51 (10,4)
	Provavelmente imune devido a vacinação§	Negativo para HBsAg, negativo para anti-HBc¶, positivo para anti-HBs	140 (28,7)
	Não imune	Negativo para HBsAg, anti-HBc e anti-HBs	291 (59,5)
Hepatite C (n = 491)	Atual	Positivo para anti-VHC e positivo para ARN do VHC	51 (10,4)
	Anterior	Positivo para anti-VHC, negativo para ARN do VHC e positivo para RIBA	13 (2,7)
	Historial incerto	Suspeita de ou positivo para anti-VHC, negativo para ARN do VHC e não RIBA ou amostra insuficiente para teste	3 (0,6)
VIH (n = 491)	Negativo	Negativo para anti-VHC e ARN do VHC	424 (86,4)
	Seropositivo	Positivo para anti-VIH/antígeno p24	5 (1,0)
	Seronegativo	Positivo para anti-VIH/antígeno p24	486 (99,0)

*O denominador para cada percentagem é o número submetido a rastreio, na primeira coluna.

†Dois resultados em falta de LTBI como indeterminados e dois resultados do teste do VHB em falta devido a amostra insuficiente para teste.

‡Mais informações disponíveis junto da Cellestis, Austrália, incluindo interpretação de controlos.³⁴

§O nível anti-HBs mediano era de 195 UI/l (IIQ 46–945).

¶Três indivíduos tinham suspeitas de anti-HBc e eram negativos para anti-HBe.

HBc, núcleo do VHB; HBe, envelope do VHB; HBs, superfície do VHB; HBsAg, antígeno de superfície do VHB; VHC, vírus da hepatite C; LTBI, tuberculose de infecção latente; RIBA, Recombinant ImmunoBlot Assay.

de libertação do interferon gama «QuantiFERON-TB Gold» (Cellestis, Austrália) seguindo as instruções do fabricante para interpretação (quadro 1). O antígeno de superfície (HBsAg), anticorpos *core* totais (anti-HBc) e anticorpos de superfície (anti-HBs) do vírus da hepatite B foram detetados empregando o imunoensaio «Architect» (Abbott Diagnostics, Alemanha).

A infecção pelo VHB foi classificada como «atual» nos indivíduos positivos para HBsAg aquando do rastreio com confirmação por neutralização de HBsAg. A hepatite B foi classificada como «anterior confirmada» nos indivíduos negativos para HBsAg, positivos para anti-HBc e positivos para anti-HBs, e como «anterior provável» nos indivíduos negativos para HBsAg, positivos para anti-HBc e negativos para anti-HBs. Para todas as análises, combinámos estes dois grupos de «anterior confirmada» e «anterior provável» num grupo de infecção anterior pelo VHB, e referimo-nos a tais indivíduos como tal ao longo do resto do artigo.

O estado de não imune à hepatite B foi definido como correspondendo à ausência de todos os marcadores de hepatite B.

A presença de anticorpos anti-VHC foi detetada pelo ensaio de quimioluminescência «Vitros» (Ortho Clinical Diagnostics). O ARN do VHC foi medido quer através de um ensaio de PCR em tempo real baseado no método descrito por Komurian-Pradel *et al*,¹³ quer através do ensaio «Abbott M2000 Real-Time HCV». 14–18 As amostras reativas para anticorpos anti-VHC, mas com ARN do VHC não detetável foram submetidas a confirmação anti-VHC pelo ensaio «Recombinant ImmunoBlot Assay» (RIBA, Chiron) ou pelo ensaio «Line Immunoassay» (Inno-Lia, Innogenetics).

A infecção pelo VHC foi classificada como «atual» nos indivíduos positivos para anticorpos anti-VHC e positivos para ARN do VHC no passado, e como «anterior» nos indivíduos sem sinais de ARN do VHC e positividade anti-VHC confirmada (quadro 1). O rastreio do VIH foi realizado empregando o ensaio de quimioluminescência combinado de anticorpos anti-VIH/antígeno p24 «Architect» (Abbott Diagnostics).

Análise

O parâmetro de avaliação primário para o estudo consistiu na percentagem de indivíduos com um resultado positivo no ensaio «QuantiFERON-TB Gold». Com base em estudos de populações marginalizadas nos EUA,^{2,3,19} esperávamos um mínimo de

10% de participantes positivos para LTBI. Para medir isto com IC de 95% entre 8 e 13%, necessitávamos de 500 participantes. Os parâmetros de avaliação secundários eram as infeções por VHB, VHC e VIH, e os resultados nos participantes encaminhados para serviços de cuidados de saúde devido a todas as infeções.

Os dados recolhidos nos questionários em papel foram introduzidos numa base de dados do Microsoft Access criada para o estudo. A categorização de variáveis categóricas, métodos de avaliação e tratamento de dados em falta são apresentados num anexo suplementar disponível *online*. Foi realizada uma análise descritiva de variáveis na linha basal e respetivas associações com os parâmetros de avaliação primário e secundários. Considerámos, *a priori*, a idade como uma variável confundidora para a LTBI. O historial de reclusão, historial de consumo de drogas e alcoolismo, historial da condição de sem-abrigo e país de nascimento foram considerados variáveis de exposição, e utilizou-se um modelo de regressão logística para examinar as evidências destes fatores de risco para LTBI. Os dados foram analisados no STATA V.14.

RESULTADOS

População do estudo

Depois de acederem ao serviço de rastreio móvel F&T, 804 indivíduos foram abordados pela equipa de investigação e convidados a participar no estudo. Um total de 542/804 (67,4%) indivíduos consentiram em participar (figura 1). Um total de 51 (9,4%) indivíduos foram subsequentemente excluídos, sobretudo devido a falta de acesso venoso para colheita de amostras de sangue ($n = 31$). Um total de 491 indivíduos foi, por conseguinte, incluído na análise. Uma maioria dos participantes (437/491, 89,0%) eram homens entre os 30 e os 49 anos de idade (257/491, 52,3%), nascidos no Reino Unido (305/491, 62,1%) e fumadores atuais de tabaco (394/491, 80,2%). A maior parte (443/491, 90,2%) revelou ser sem-abrigo há um ou mais anos.

Pouco mais de metade (263/481, 54,7%) tinham cumprido pena de prisão. O consumo de drogas era frequente, com 107/491 (21,8%) a já terem fumado heroína ou *crack* (cocaína solidificada em cristais) e 86/491 (17,5%) a já terem injetado *crack* ou heroína. Um grande número de indivíduos (202/477, 42,3%) nunca se tinham preocupado com o respetivo consumo de álcool, nem um profissional de saúde tinha manifestado

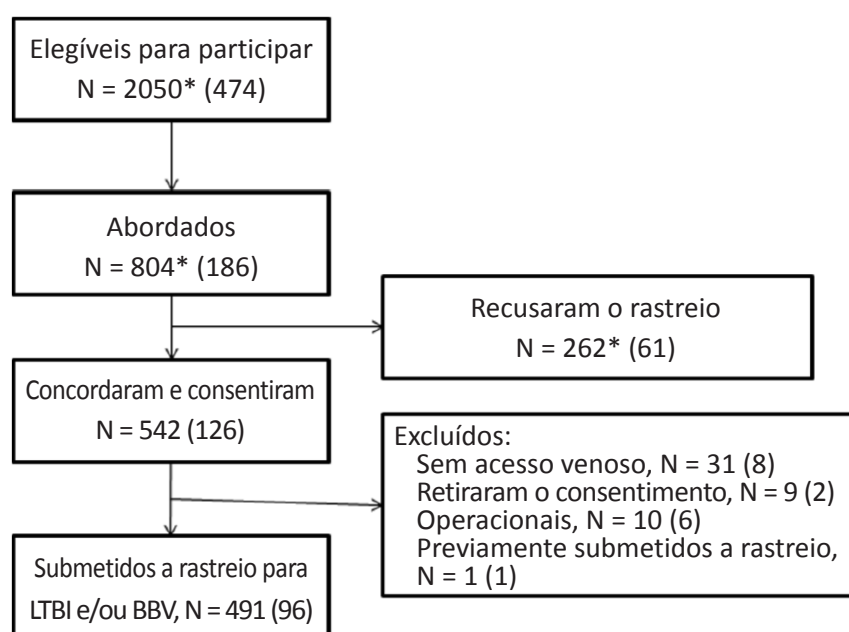


Figura 1 Fluxograma do recrutamento. *Era extremamente intensivo em termos operacionais recolher dados sobre o número de indivíduos que eram elegíveis, foram abordados e recusaram o rastreio; consequentemente, estes dados apenas foram recolhidos aquando do início do estudo. Estes números são, por conseguinte, estimados com base nos dados recolhidos aquando do início do estudo (números entre parênteses). BBV, vírus transmissíveis pelo sangue; LTBI, tuberculose de infeção latente.

Quadro 2 Características demográficas e clínicas na linha basal dos participantes, estratificadas por resultados dos testes de detecção de tuberculose latente, hepatite B e hepatite C

	Todos	Positivo no QuantiFERON-TB Gold		Positivo p/ hep B*		Positivo p/ hep Ct	
	n	n	%	n	%	n	%
Todos	491	81	16,5	58	11,9	64	13,0
Idade (anos)							
18-29	69	8	11,6	6	8,7	3	4,3
30-49	257	39	15,2	28	10,9	43	16,7
Mais de 50	165	34	20,6	24	14,5	18	10,9
Sexo							
Feminino	54	4	7,4	5	9,3	3	5,6
Masculino	437	77	17,6	53	12,1	61	14,0
Nascido no Reino Unido							
Sim	305	29	9,5	29	9,5	50	16,4
Não	186	52	28,0	29	15,6	14	7,5
Duração total da condição de sem-abrigo							
< 1 ano	48	8	16,7	6	12,5	4	8,3
1 ano	135	18	13,3	16	11,9	13	9,6
2-3 anos	141	28	19,9	19	13,5	11	7,8
> 3 anos	167	27	16,2	17	10,2	36	21,6
Cumprir pena de prisão							
Não	218	35	16,1	27	12,4	12	5,5
Sim	263	45	17,1	30	11,4	50	19,0
Dados em falta	10	1		1		2	
Consumo de drogas ilícitas							
Nenhuma	298	44	14,8	27	9,1	13	4,4
Já fumou heroína/crack	107	20	18,7	14	13,1	5	4,7
Já injetou uma droga	86	17	19,8	17	19,8	46	53,5
Fuma atualmente tabaco							
Não	97	18	18,6	10	10,3	2	2,1
Sim	394	63	16,0	48	12,2	62	15,7
Participante ou profissional de saúde já se tinha preocupado com o seu alcoolismo							
Não	275	51	18,5	30	10,9	24	8,7
Sim	202	28	13,9	25	12,4	36	17,8
Dados em falta	14	2		3		4	

*Soma de hepatite B atual e no passado.

†Soma de hepatite C atual e no passado.

Nota:

Dados sobre VIH não incluídos para reduzir o risco de divulgação por dedução.

Hep, hepatite.

preocupação com o seu consumo de álcool. Os resultados dos testes são apresentados nos quadros 1 e 2 e nas figuras 2 e 3.

Tuberculose de infecção latente

A prevalência geral de LTBI foi estimada em 81/491 (16,5%; IC de 95%, 13,2 a 19,8). A prevalência era mais elevada nos nascidos fora do Reino Unido (52/186, 28,0%; IC de 95%, 21,4 a 34,4) comparativamente com os naturais do Reino Unido (29/305, 9,5%; IC de 95%, 6,2 a 12,8), mas em ambos era significativamente mais elevada do que a prevalência de 1,6% (IC de 95%, 0,2 a 5,7) observada em doentes com doença inflamatória intestinal submetidos a rastreio de LTBI antes do início de terapêutica antifator de necrose tumoral alfa no Reino Unido (figura 2).²⁰ Foi realizada uma análise multivariável para identificar fatores de risco de LTBI nos indivíduos nascidos no Reino Unido. Existiam evidências de que um historial de reclusão estava associado a um maior risco de LTBI (RP de 3,49; IC de 95%, 1,10 a 11,04; P = 0,018) após ajuste para idade, duração da condição de sem-abrigo e consumo de drogas ilícitas (quadro 3).

Vírus transmissíveis pelo sangue

Os casos de hepatite B atual confirmada por neutralização de HBsAg eram 7/489 (1,4%; IC de 95%, 0,4 a 2,5). Uma grande percentagem dos participantes (51/489, 10,4%; IC de 95%, 7,7 a 13,1) tinham evidências de hepatite B no passado. O número de indivíduos não imunes ao VHB era de 291/489 (59,5%; IC de 95%, 55,1 a 63,9) e era inferior à percentagem de indivíduos que

já tinham injetado drogas (23/85, 27,1%; IC de 95%, 17,4 a 36,7; figura 3). A maioria dos indivíduos cujos resultados dos testes revelaram não serem imunes ao VHB (226/291, 77,7%) não se lembravam se tinham ou não sido previamente vacinados e 29/291 (10,0%) relataram nunca terem recebido vacinação. No geral, 120 (41,2%; 120/291) tinham cumprido pena de prisão num estabelecimento prisional no Reino Unido. Apenas quatro indivíduos não imunes relataram ter sido vacinados contra o VHB mais do que uma vez.

Entre um total de 64/491 (13,0%; IC de 95%, 10,0 a 16,0) indivíduos com seropositividade anti-VHC, 51 (10,4%; IC de 95%, 7,8 a 13,1) revelaram um resultado positivo nos testes de detecção de ARN do VHC, indicando infecção atual. Os restantes 13 indivíduos (2,7%; IC de 95%, 1,2 a 4,1) revelaram reatividade anti-VHC confirmada na ausência de ARN do VHC, indicando uma infecção resolvida. O número de indivíduos com hepatite C no passado ou atual era superior ao número de indivíduos que já tinha utilizado drogas injetáveis (46/86, 53,4%; IC de 95%, 42,4 a 64,3). Contudo, os indivíduos sem historial de utilização de drogas injetáveis (12/405, 3,0%; IC de 95%, 1,3 a 4,6) tinham níveis mais elevados do que as estimativas para a população geral no Reino Unido (0,4%).²¹ O risco mais elevado de hepatite C foi encontrado nos indivíduos que utilizavam drogas injetáveis há mais de 10 anos (figura 4), mas já se verificava um aumento da prevalência quando comparada a utilização de drogas injetáveis por 2–9 anos *versus* 1 ano ou menos.

Nos indivíduos diagnosticados com LTBI, a frequência de coinfeção (no passado ou atual) pelo VHB ou pelo VHC era

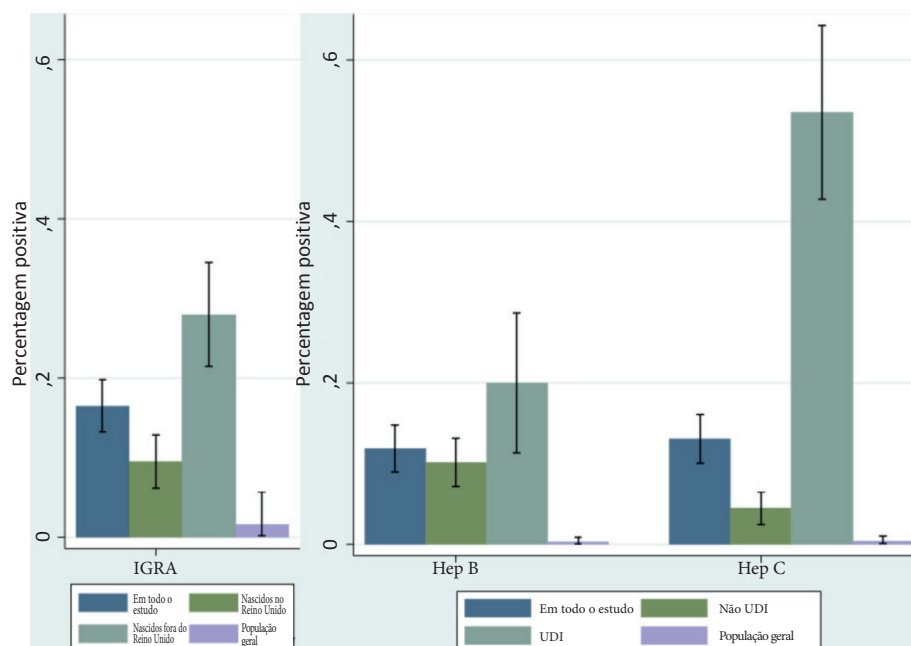


Figura 2 Prevalência de LTBI, hepatite B e hepatite C, comparativamente com amostras representativas a nível nacional. Comparadores da população geral obtidos a partir de fontes publicadas: LTBI20; hepatite B35 e hepatite C.21 Os resultados relativos a hepatite B e hepatite C no presente estudo consistiram na soma de casos de hepatite B ou C atual ou no passado. Hep, hepatite; UDI, utilização de drogas injetáveis; IGRA, ensaio de libertação de interferão gama; LTBI, tuberculose de infecção latente.

de 37,0% (IC de 95%, 26,3 a 47,8), e de coinfeção (no passado ou atual) pelo VHB e pelo VHC era de 16,2% (IC de 95%, 9,7 a 24,7). A prevalência de seropositividade para o VIH era de 1,02% (IC de 95%, 0,1 a 1,9), devendo-se todos os casos ao VIH-1 e todos os indivíduos tinham conhecimento prévio do respetivo diagnóstico.

Gestão clínica e resultado

Um total de 81 indivíduos apresentaram um resultado positivo no teste de LTBI, mas nenhum desses indivíduos tinha coinfeção pelo VIH. Três indivíduos que foram diagnosticados com LTBI depois de março de 2012 foram, após introdução de *guidelines* de tratamento atualizadas do NICE, encaminhados para serviços de saúde locais para quimioprofilaxia (quadro 4). Um indivíduo declinou o encaminhamento e, aquando do seguimento ao fim de 12 meses, os dois restantes indivíduos

tinham deixado de comparecer nos serviços e não tinham iniciado tratamento. Entre os indivíduos com infecção atual pelo VHB, todos os sete aceitaram o encaminhamento para serviços de saúde; 6 dos 7 foram consultados, pelo menos, uma vez em serviços especializados, sendo que nenhum deles foi considerado como necessitando de terapêutica antiviral imediata ao longo de 12 meses após o diagnóstico. Entre os indivíduos com infecção atual pelo VHC, 49/51 (96,1%) indivíduos aceitaram ser encaminhados para serviços da especialidade.

Dois doentes iniciaram tratamento à base de interferões (3,9%; 2/51), sendo que um concluiu o tratamento e o outro continuava sob tratamento aquando do seguimento ao fim de 12 meses. Outros 19 (37,3%; 19/51) indivíduos foram observados pelo menos uma vez ao longo de 12 meses de seguimento e continuaram sob análise na ausência de tratamento; 28 (54,9%; 28/51) indivíduos foram perdidos para o seguimento após encaminhamento.

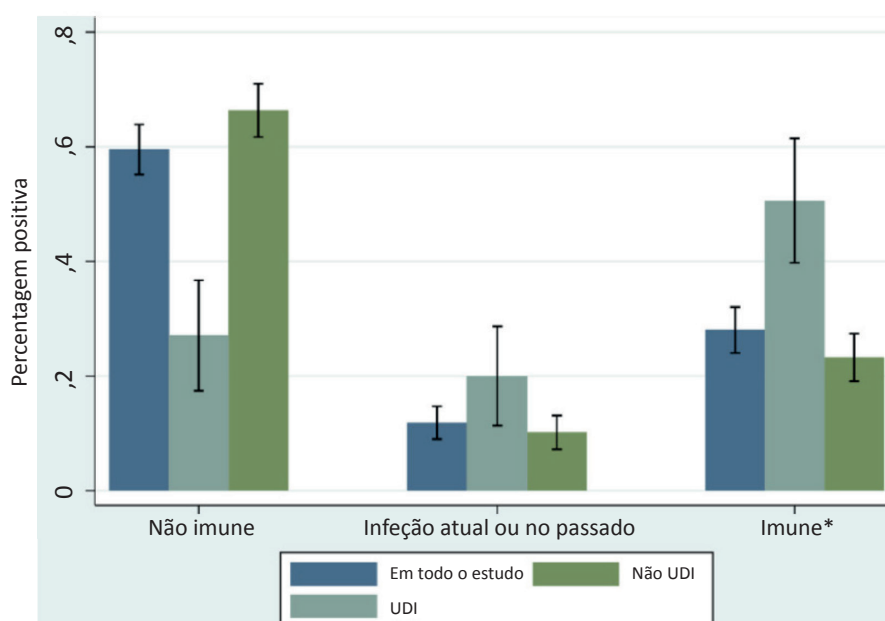


Figura 3 Imunidade ao VHB em todo o estudo e por historial de UDI. *Imune devido a vacinação anti-VHB. Hep, hepatite; UDI, utilização de drogas injetáveis.

Quadro 3 Resultados da regressão logística de fatores de risco de tuberculose de infecção latente em sem-abrigo nascidos no Reino Unido

Fator de risco	RP univariável (IC de 95%)	RP multivariável (IC de 95%)	Valor p*
Idade			
< 30	1,0	1,0	
30-49	1,36 (0,61 a 3,07)	0,69 (0,14 a 3,51)	
Mais de 50	1,98 (0,86 a 4,53)	2,04 (0,41 a 10,05)	0,07
Duração total da condição de sem-abrigo			
< 1 ano	1,0	1,0	
1 ano	0,77 (0,31 a 1,91)	0,32 (0,06 a 1,79)	
2-3 anos	1,24 (0,52 a 2,94)	0,79 (0,18 a 3,44)	
> 3 anos	0,96 (0,41 a 2,29)	0,82 (0,20 a 3,32)	0,43
Cumpriu pena de prisão			
Não	1,0	1,0	
Sim	1,08 (0,67 a 1,75)	3,49 (1,10 a 11,04)	0,018
Consumo de drogas ilícitas			
Nenhuma	1,0	1,0	
Já fumou heroína/crack	1,33 (0,74 a 2,37)	1,44 (0,49 a 4,22)	
Já utilizou drogas injetáveis	1,42 (0,77 a 2,64)	2,65 (0,92 a 7,62)	0,20

*Teste de razão de verossimilhança; dois resultados indeterminados do ensaio de libertação de interferão gama agrupados com resultados negativos.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstra o impacto da tuberculose latente e das infecções BBV numa população de sem-abrigo em Londres em níveis que são substancialmente mais elevados do que os verificados na população geral. Embora tenhamos verificado que o maior risco de LTBI estava presente nos nascidos fora do Reino Unido, cerca de 10% dos adultos sem-abrigo nascidos no Reino Unido estavam infetados. Os indivíduos nascidos no Reino Unido com um historial de reclusão apresentavam um risco de LTBI três vezes superior ao verificado em outros participantes nascidos no Reino Unido. Durante o estudo, as taxas de encaminhamento para tratamento de casos de LTBI foram baixas, devido aos critérios em vigor na altura.

Ao abrigo das novas *guidelines* NICE de 2016, 22 todos os indivíduos com um teste positivo e idade até 65 anos seriam encaminhados para tratamento. Por conseguinte, em vez das três pessoas (4%; 3/81) encaminhadas, atualmente seriam elegíveis para tratamento 76 (93,8%; 76/81) pessoas. Neste estudo observaram-se níveis significativamente mais elevados de hepatite B no passado ou atual comparativamente com a população geral (1,4% e 10,4%, respetivamente).

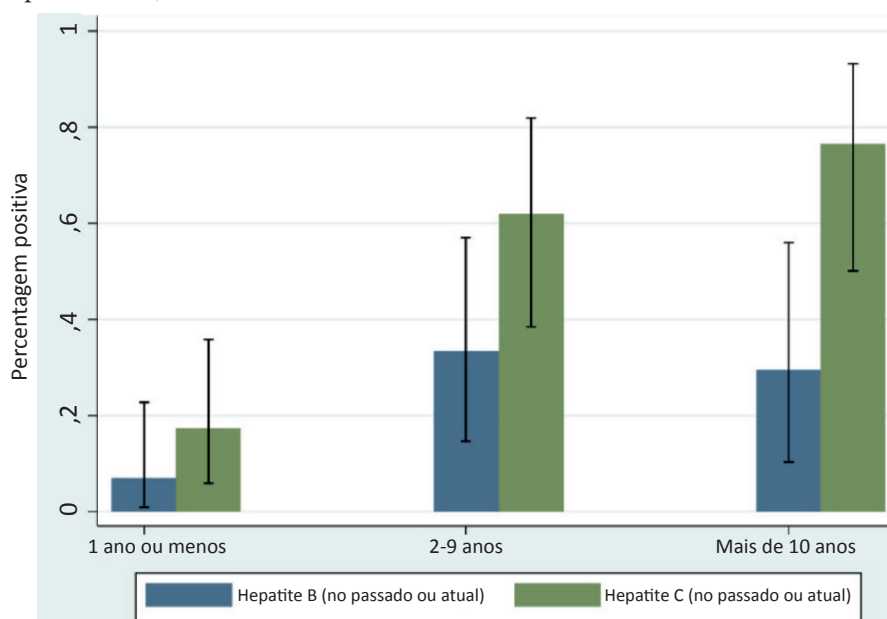
Quadro 4 Resultados do encaminhamento para serviços clínicos de casos positivos para tuberculose latente, hepatite B e hepatite C

Resultado ao fim de 12 meses	Positivo p/ LTBI, n (%)	Positivo p/ VHB, n (%)	Positivo p/ VHC, n (%)
Diagnosticado e elegível para encaminhamento	3 (100,0)	7 (100,0)	51 (100,0)
Tratamento iniciado			
Sob tratamento	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)
Tratamento concluído	0 (0)	0 (0)	1 (2,0)
Tratamento incompleto	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Consultou os serviços, sem tratamento			
Observado, recebeu alta, sem necessidade de tratamento	(0)	6 (85,7)	0 (0)
Sob análise, sem tratamento no presente	0 (0)	0 (0)	19 (29,4)
Não consultou os serviços			
NC, recebeu alta/PS	2 (66,6)	1 (14,3)	28 (49,0)
Declinou encaminhamento	1 (33,3)	0 (0)	2 (3,9)

NC, não compareceu; VHB, vírus da hepatite B; VHC, vírus da hepatite C; PS, perdido para o seguimento; LTBI, tuberculose de infecção latente.

O historial de vacinação anti-VHB era mais elevado nos indivíduos que tinham um historial de utilização de drogas injetáveis, possivelmente em resultado de vacinação direcionada nesta população, mas esta população de sem-abrigo continuava a apresentar uma percentagem substancial de pessoas que não eram imunes ao vírus e que poderiam beneficiar da vacinação. É particularmente importante combater os níveis de hepatite B nesta população, devido ao risco de futura transmissão motivado pelas más condições de vida e baixos níveis de imunização. Nenhum doente tinha iniciado tratamento; contudo, isto não é inteiramente inesperado, tendo em conta a prolongada avaliação clínica (habitualmente 2–3 consultas com vários meses de intervalo entre elas) necessária antes do tratamento para a hepatite B ter início.

Com um valor de 13%, a prevalência de infecção pelo VHC revelou-se elevada. Esta prevalência era substancialmente mais elevada em participantes que revelaram utilizar drogas injetáveis, mas mesmo entre os participantes sem historial de utilização de drogas injetáveis os níveis de infecção pelo VHC eram mais elevados do que na população geral. O envolvimento com os serviços de saúde revelou-se fraco nos indivíduos diagnosticados com infecção atual pelo VHC, com pouco mais de metade dos indivíduos encaminhados a não comparecerem às consultas

**Figura 4** Risco de hepatite B e C com duração crescente da utilização de drogas injetáveis.

ou a serem perdidos para o seguimento. Apenas numa minoria dos encaminhados é que a terapêutica antiviral foi iniciada no espaço de 12 meses.

Até recentemente, os cuidados da hepatite C caracterizavam-se no geral pelo início de um pequeno número de tratamentos comparativamente com o número de pessoas que necessitavam e tinham acesso aos mesmos.²¹ A introdução de regimes isentos de interferões e de curta duração (habitualmente 12 semanas) tem o potencial de melhorar o envolvimento com os serviços de saúde nesta população vulnerável, mas o impacto continua a ter de ser investigado formalmente.

Em indivíduos diagnosticados com LTBI, a coinfeção pelo VHB ou pelo VHC (no passado ou atual) revelou-se elevada, 37,0%, assim como a coinfeção pelo VHB e pelo VHC, 16,2%. As implicações disto para o tratamento da LTBI e o risco de hepatotoxicidade têm de ser cuidadosamente tidas em consideração. O nosso estudo apresenta várias mais-valias, incluindo o tamanho da amostra obtida numa população normalmente descrita como «difícil de alcançar».

Conseguimos recrutar um grande número de participantes em resultado de ligações há muito estabelecidas com serviços de apoio a sem-abrigo (através do programa F&T). Os questionários utilizados para recolha de dados autorrelatados sobre fatores de risco foram desenvolvidos e experimentados com a população visada, e foram melhorados com base no *feedback* recebido. Devido à natureza da população e ao facto de este estudo ter sido conduzido paralelamente com um atarefado serviço clínico do NHS, não nos foi possível utilizar uma estrutura de amostragem formal para o recrutamento de doentes, pelo que utilizámos amostragem de conveniência.

O requisito de os indivíduos serem capazes de dar o seu consentimento implicou que os nossos resultados não incluem indivíduos que estivessem intoxicados (por drogas ou álcool) e, consequentemente, é provável que subrepresente aqueles com risco mais elevado de infeções BBV.

Embora não nos tenha sido possível recolher dados sobre indivíduos incapazes de dar o seu consentimento ou que foram abordados para rastreio e recusaram a oferta, a população de sem-abrigo envolvida neste estudo incluía uma elevada percentagem de antigos sem-abrigo e pessoas que já tinham consumido, ou consumiam, drogas e que já tinham sido, ou eram, alcoólicas. Os homens estão sobrerrepresentados entre os residentes em albergues para sem-abrigo e as populações submetidas à recolha de amostras são de um modo geral e demograficamente comparáveis às populações de sem-abrigo a nível nacional de acordo com dados do programa F&T recolhidos a partir de um extenso rastreio fora da cidade de Londres, e da auditoria das necessidades de saúde da Homeless Link.²³ Não solicitámos aos participantes um historial autorrelatado de doenças ativas atuais ou no passado pois, com base na nossa experiência na área dos cuidados de saúde prestados a esta população, não acreditávamos que tais dados fossem fiáveis.

O número de casos com doença ativa prévia seria, provavelmente, muito pequeno devido ao tamanho da amostra do estudo. Não temos conhecimento de outros dados publicados que estimem a prevalência de LTBI numa grande população de sem-abrigo representativa no Reino Unido.

Estudos anteriores realizados noutros países de alto rendimento (incluindo Itália, Japão, Coreia do Sul e EUA) relataram prevalências de LTBI em populações de sem-abrigo e revelaram taxas que variam entre os 16 e os 75,9%.^{3, 16–18, 24} A comparabilidade com os nossos achados é complicada por populações altamente heterogêneas, diferenças entre estudos, incluindo ao nível da definição de sem-abrigo utilizada, critérios de elegibilidade, consumo e o teste utilizado para diagnosticar a tuberculose latente. Uma revisão sistemática e meta-análise recente de tuberculose ativa e BBV em populações de sem-abrigo a nível internacional constatou que a prevalência de infeção pelo

VHC variava de 3,9 a 36,2% e, no caso do VIH, de 0,3 a 21,1%.¹⁵ Nenhum dos estudos que testaram a presença do VIH foi realizado no Reino Unido, mas um estudo sobre a hepatite C, que recrutou indivíduos sem-abrigo inscritos em albergues, projetos especiais e centros médicos em Oxford, constatou que 26,5% dos indivíduos eram positivos para o VHC utilizando testes de fluidos orais.²⁵

Os nossos resultados destacam o potencial valor da intervenção precoce para a prevenção, tendo em conta o risco crescente de BBV associado à maior duração da utilização de drogas injetáveis. Por conseguinte, devem ser aproveitadas todas as oportunidades para maximizar a administração da vacinação, incluindo a melhoria da prestação de cuidados de saúde entre os reclusos. Este achado é consistente com o nosso trabalho anterior que demonstrou a «lei do cuidado inverso» no que respeita à vacinação contra a gripe.²⁶ Os nossos dados demonstraram que a elegibilidade das pessoas sem-abrigo para a vacinação contra a gripe devido a fatores de risco clínico era de 38,9% comparativamente com 13,0% da população geral, mas que apenas 23,7% dos elegíveis eram vacinados comparativamente com os níveis nacionais de 53,2%.

Tendo em consideração esta necessidade por colmatar, acreditamos que existe um forte fundamento para a disponibilização da vacinação contra a hepatite B a pessoas sem-abrigo através de serviços que acompanham este grupo.²⁷ Os indivíduos que se revelaram positivos para HBsAg mantiveram, no geral, ligações com os serviços de saúde após encaminhamento, enquanto os diagnosticados com infeção pelo VHC revelaram uma retenção subótima nos cuidados. São necessários mais estudos para determinar se a maior disponibilidade de regimes sem interferões de curta duração aumentará a adesão nesta população.

O número de sem-abrigo aumentou drasticamente no Reino Unido desde 2010, e o número de pessoas que vivem nas ruas duplicou a nível nacional.^{28, 29} Estas populações representam o extremo das desigualdades em termos de saúde em países de alto rendimento e experienciam um elevado impacto de morbilidade e mortalidade evitáveis decorrentes de doenças infecciosas e não infecciosas.^{30, 31} O nosso estudo demonstra pela primeira vez a elevada prevalência de LTBI e das hepatites B e C não diagnosticadas em populações de sem-abrigo no Reino Unido, e uma grande necessidade por colmatar no campo da vacinação contra a hepatite B.

Os nossos achados também ilustram claramente a necessidade da gestão intensiva de casos e de apoio continuado para assegurar que os testes se podem traduzir em oportunidades de tratamento.

As muito elevadas taxas de coinfeção demonstradas realçam a importância da integração de serviços, através de vias combinadas de teste e tratamento.³² O NICE recomenda atualmente que devem ser propostos testes para a deteção de BBV às pessoas que consultam os serviços de radiologia móvel direcionada,²² e os nossos dados proporcionam as bases para a estimativa da relação custo-eficácia desta abordagem. A recente estratégia colaborativa nacional para a TB³³ está empenhada em novos investimentos num serviço de proximidade a nível nacional, em consonância com o modelo de proximidade do programa F&T.¹⁰ Os nossos achados reforçam a necessidade de um modelo integrado de rastreio e apoio ao tratamento, ao mesmo tempo que sublinham a continuada complexidade encontrada nesta população e o apoio que a mesma necessita da parte de tais serviços.

Contribuições AC H e AS propuseram a hipótese e a ideia do estudo. Todos os autores contribuíram substancialmente para a concepção, desenho e aquisição de dados. RWA realizou as análises e escreveu o primeiro rascunho do relatório. Todos os autores ajudaram a interpretar os dados, reviram e editaram o manuscrito, tiveram acesso total a todos os dados (incluindo relatórios estatísticos e tabelas) no estudo e podem assumir a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados.

Financiamento Este trabalho apresenta uma pesquisa independente financiada pelo Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (NIHR) no âmbito do seu Programa de Subsídios para o Programa de Pesquisa Aplicada (referência no RP-PG-0407-10340). O RWA é financiado por uma bolsa de financiamento de pesquisa da Wellcome Trust (097980 / Z / 11 / Z). Também reconhecemos o apoio

do Instituto Farr de Pesquisa em Informática em Saúde. O Instituto Farr é apoiado por um consórcio de 10 financiadores: Arthritis Research UK, a British Heart Foundation, Cancer Research UK, o Conselho de Pesquisa Econômica e Social, o Conselho de Pesquisa de Ciências Físicas e Engenharia, o Conselho de Pesquisa Médica (K006584 / 1), o Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde, o Instituto Nacional de Assistência Social e Pesquisa em Saúde (Governo da Assembleia Galesa), o Escritório Científico-Chefe (Direções de Saúde do Governo Escocês) e o Wellcome Trust.

Conflitos de interesses AS é o director clínico do serviço Find and Treat, incluindo a unidade de raio-X digital móvel. Outros autores não têm conflitos de interesse para declarar.

Consentimento do doente Obtido.

Aprovação ética Leste da Inglaterra - Comitê Nacional de Serviço de Ética em Pesquisa do Essex (no 10 / H0302 / 5).

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

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

REFERÊNCIAS

1. Story A, Murad S, Roberts W, et al. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 2007;62:667–71.
2. Gelberg L, Panarites CJ, Morgenstern H, et al. Tuberculosis skin testing among homeless adults. *J Gen Intern Med* 1997;12:25–33.
3. Dewan PK, Grinsdale J, Liska S, et al. Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis* 2006;6:47.
4. Crisis. Homelessness monitor. <https://www.crisis.org.uk/ending-homelessness/homelessness-knowledge-hub/homelessness-monitor/> (accessed 3 Jul 2017).
5. Homeless Link. Annual review of single homelessness support in England. <http://www.homeless.org.uk/facts/our-research/annual-review-of-single-homelessnesssupport-in-england> (accessed 3 Jul 2017).
6. GOV.UK. Tuberculosis (TB): regional and devolved administration reports. <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-tb-regional-reports> (accessed 3 Jul 2017).
7. Menzies D, Al Jahdali H, Al Otaibi B. Recent developments in treatment of latent tuberculosis infection. *Indian J Med Res* 2011;133:257–66.
8. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifampentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
9. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–52.
10. Jit M, Stagg HR, Aldridge RW, et al. Dedicated outreach service for hard to reach patients with tuberculosis in London: observational study and economic evaluation. *BMJ* 2011;343:d5376.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (clinical guideline 33). <http://guidance.nice.org.uk/CG33> (accessed 18 Dec 2009).
12. NICE. Tuberculosis: identification and management in under-served groups | Guidance and guidelines. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph37> (accessed 11 Jul 2016).
13. Komurian-Pradel F, Perret M, Deiman B, et al. Strand specific quantitative real-time PCR to study replication of hepatitis C virus genome. *J Virol Methods* 2004;116:103–6.
14. Abbott. Abbott m2000 RealTime System. Abbott M2000 Realt. Syst. 2015 <https://www.abbottmolecular.com/us/products/instrumentation-automation/realtime-pcr/m2000-sp-rt.html> (accessed 11 Jul 2016).
15. Beijer U, Wolf A, Fazel S. Prevalence of tuberculosis, hepatitis C virus, and HIV in homeless people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:859–70.
16. Tabuchi T, Takatorige T, Hirayama Y, et al. Tuberculosis infection among homeless persons and caregivers in a high-tuberculosis-prevalence area in Japan: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2011;11:22.
17. McAdam JM, Bucher SJ, Brickner PW, et al. Latent tuberculosis and active tuberculosis disease rates among the homeless, New York, New York, USA, 1992–2006. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1109–11.
18. Lee CH, Jeong YJ, Heo EY, et al. Active pulmonary tuberculosis and latent tuberculosis infection among homeless people in Seoul, South Korea: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2013;13:720.
19. Lobato MN, Leary LS, Simone PM. Treatment for latent TB in correctional facilities: a challenge for TB elimination. *Am J Prev Med* 2003;24:249–53.
20. Greveson K, Goodhand J, Capocci S, et al. Yield and cost effectiveness of mycobacterial infection detection using a simple IGRA-based protocol in UK subjects with inflammatory bowel disease suitable for anti-TNF α therapy. *J Crohns Colitis* 2013;7:412–8.
21. GOV.UK. Hepatitis C in the UK. <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-c-in-the-uk> (accessed 11 Jul 2016).
22. NICE. Tuberculosis | Guidance and guidelines | NICE guidelines [NG33]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33> (accessed 11 Jul 2016).
23. Homeless Link. Homelessness and health research. <http://www.homeless.org.uk/facts/our-research/homelessness-and-health-research> (accessed 5 Aug 2016).
24. Laurenti P, Bruno S, Quaranta G, et al. Tuberculosis in sheltered homeless population of Rome: an integrated model of recruitment for risk management. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:1–7.
25. Sheriff LC, Mayon-White RT. A survey of hepatitis C prevalence amongst the homeless community of Oxford. *J Public Health Med* 2003;25:358–61.
26. Story A, Aldridge RW, Gray T, et al. Influenza vaccination, inverse care and homelessness: cross-sectional survey of eligibility and uptake during the 2011/12 season in London. *BMC Public Health* 2014;14:44.
27. Story A, Aldridge RW, Abubakar I, et al. Active case finding for pulmonary tuberculosis using mobile digital chest radiography: an observational study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1461–7.
28. GOV.UK. Statutory homelessness January to March 2016 and homelessness prevention and relief 2015 to 2016: England. <https://www.gov.uk/government/statistics/statutory-homelessness-january-to-march-2016-and-homelessnessprevention-and-relief-2015-to-2016-england> (accessed 5 Aug 2016).
29. GOV.UK. Rough sleeping in England: autumn 2015. <https://www.gov.uk/government/statistics/rough-sleeping-in-england-autumn-2015> (accessed 5 Aug 2016).
30. Story A. Slopes and cliffs in health inequalities: comparative morbidity of housed and homeless people. *The Lancet* 2013;382(Suppl 3):S93.
31. Morrison DS. Homelessness as an independent risk factor for mortality: results from a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2009;38:877–83.
32. Fenton KA, Aquino GA, Dean HD. Program collaboration and service integration in the prevention and control of HIV infection, viral hepatitis, STDs, and tuberculosis in the U.S.: lessons learned from the field. *Public Health Rep* 2014;129(suppl 1):1–4.
33. GOV.UK. Tuberculosis (TB): collaborative strategy for England. <https://www.gov.uk/government/publications/collaborative-tuberculosis-strategy-for-england> (accessed 8 May 2015).
34. QIAGEN. Interpretation criteria for QuantiFERON-TB Gold (Table 2 and 3). QuantiFERON-TB Gold. 2016 http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFT_ELISA_R04_082016.pdf (accessed 11 Jul 2016).
35. Department of Health. Getting ahead of the curve: a strategy for combating infectious diseases (including other aspects of health protection). 2002 http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationsofpublicationsandstatistics/dh_4007697 (accessed 11 Jul 2016).

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](#) [f/ADC.BMJ](#)



Find out more
adc.bmj.com

Doença pulmonar obstrutiva crónica e o risco de 12 doenças cardiovasculares: um estudo baseado na população, utilizando dados de cuidados primários no Reino Unido

RESUMO

Os riscos de doenças cardiovasculares (DCV), além do enfarte do miocárdio e do AVC, na população com DPOC geral, não estão bem quantificados. Utilizámos um desenho de estudo de coorte emparelhada e regressão de Cox para estimar os riscos relativos de 12 DCV diferentes numa grande coorte, baseada na população, de doentes com DPOC, ao longo de um período de 12 anos. As associações entre DPOC e DCV individuais revelaram-se heterogêneas, com os riscos relativos mais elevados a serem observados para insuficiência cardíaca e doenças da circulação arterial (superiores a 2,5 em pessoas de 64–75 anos). Os riscos relativos diminuam com o aumento da idade, mas, para a maioria das DCV, os resultados mantiveram-se inalterados ao longo do período do estudo.

INTRODUÇÃO

A investigação dos riscos de doenças cardiovasculares (DCV) em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) tem-se focado na doença cardíaca coronária, em particular, no enfarte do miocárdio (EM), e no AVC.^{1–3} Os riscos de outras DCV como angina, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca e doenças da circulação arterial não estão tão bem documentados, mas acumulam-se evidências de que também são elevados na DPOC.^{4–7} Utilizando processos clínicos eletrónicos de cuidados primários no Reino Unido (Rede de Dados de Investigação na Prática Clínica [CPRD, do inglês *Clinical Practice Research Datalink*]), estimámos os riscos relativos de 12 DCV diferentes numa grande coorte, baseada na população,

de doentes com DPOC, ao longo de um período de 12 anos.

MÉTODOS

Uma coorte dinâmica de todos os doentes com um diagnóstico de DPOC pelo médico de clínica geral (MCG), anterior a 31 de dezembro de 2015, foi reunida a partir da CPRD, utilizando um algoritmo validado.⁸ Os critérios de exclusão, bem como os critérios utilizados para definir o início e o fim do seguimento de cada pessoa, encontram-se detalhados no anexo suplementar 1 disponível [online](#). Foi atribuído aos indivíduos um estado de tabagismo («nunca fumou», «ex-fumador», «fuma atualmente») com base em informações registadas na CPRD, na data mais próxima da data do respetivo diagnóstico de DPOC. Definimos 12 resultados de DCV – aneurisma da aorta abdominal (AAA), angina, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, EM, doença arterial periférica (DAP), hipertensão arterial pulmonar (HAP), AVC (subdividido em todos os AVC, excluindo ataques isquémicos transitórios (AIT), AVC isquémico, AVC hemorrágico e AIT) e paragem cardíaca súbita – e identificámos casos de incidentes utilizando códigos READ.

Na primeira parte da nossa análise, estimámos taxas de incidência específicas por idade e por sexo para cada uma destas 12 DCV, em pessoas com um diagnóstico de DPOC. Em seguida, utilizámos um desenho de estudo de coorte emparelhada e um modelo de regressão de Cox para estimar riscos relativos para as mesmas 12 DCV, comparando pessoas com e sem DPOC. Na nossa análise primária, ajustámos para sexo e consultório de clínica geral, emparelhando e estratificando os nossos resultados por grupo etário e período de calendário (utilizando três períodos temporais consecutivos de 4 anos, 2004–2007, 2008–2011 e 2012–2015). Numa análise secundária, também ajustámos para tabagismo. Uma descrição mais detalhada da metodologia é apresentada no anexo suplementar 1 disponível [online](#). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Stata V.14 (StataCorp, Texas, EUA).

RESULTADOS

Foi identificado um total de 299 039 indivíduos com, pelo menos, um código de DPOC específico no respetivo registo de cuidados primários, dos quais 209 909 satisfiziam os nossos critérios de inclusão. O número de pessoas identificadas equivale a uma prevalência de DPOC no Reino Unido de 2–3%, em consonância com as expectativas.

As características da coorte de DPOC base encontram-se resumidas no quadro 1. Nesta população, o risco de desenvolvimento de DCV aumentava geralmente com a idade. Contudo, observaram-se poucas evidências que sugiram que as taxas de incidência se alteraram substancialmente ao longo da última década (anexo suplementar 2 disponível [online](#): figura A2.1).

Os riscos relativos (expressos como RR) para todos os subtipos de DCV diminuam com o aumento da idade; a relação inversa entre risco relativo de DCV e aumento da idade era especialmente pronunciada para os resultados fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária (angina, EM) e AVC (figura 1). Na análise bruta (na qual o ajuste foi feito apenas para variáveis emparelhadas), não detetámos nenhuma evidência de uma associação entre DPOC e nenhum dos nossos quatro resultados de AVC no grupo etário mais velho. Para todos os outros resultados, o risco excessivo era evidente em todas as idades. Para a maioria dos resultados de DCV, os riscos relativos mantiveram-se inalterados ao longo do período do estudo (anexo suplementar 2: figura A2.2).

DISCUSSÃO

Demonstrámos que os maiores riscos de DCV em pessoas com DPOC não estão confinados ao EM e ao AVC, mas existem em todo o espectro de subtipos de DCV. Demonstrámos ainda que, embora os riscos relativos de DCV variem por idade, estes riscos não aparentam ter sofrido alterações materiais ao longo do período de 12 anos do nosso estudo, o que implica que as pessoas com DPOC continuam em desvantagem em termos de riscos de DCV comparativamente com os seus homólogos sem DPOC.

Quadro 1 Características da coorte de DPOC base*

	Todos os participantes	Homens	Mulheres
	n (%), exceto se indicado em contrário	n (%), exceto se indicado em contrário	n (%), exceto se indicado em contrário
Todas as idades	209 909	109 406	100 503
Grupo etário			
Menos de 55 anos	44 553 (21,2)	22 338 (20,4)	22 215 (22,1)
55–64 anos	55 467 (26,4)	29 766 (27,2)	25 701 (25,6)
65–74 anos	58 721 (28,0)	31 606 (29,0)	27 115 (27,0)
75–85 anos	42 081 (20,1)	21 575 (19,7)	20 506 (20,4)
Mais de 85 anos	5937 (4,3)	4121 (3,8)	4966 (4,9)
Idade média aquando do diagnóstico de DPOC (anos; DP)	65.84 (11,7)	65.72 (11,4)	65.98 (12,0)
Estado de tabagismo			
Nunca fumou	5520 (2,6)	2061 (1,9)	3459 (3,4)
Ex-fumador	96 680 (46,1)	56 141 (51,3)	40 536 (40,3)
Fuma atualmente	89 505 (42,6)	44 678 (40,8)	44 827 (44,6)
Desconhecido	18 204 (8,7)	6526 (6,0)	11 678 (11,6)

*De modo a calcular o risco relativo para cada um dos nossos 12 resultados de DCV, foi criada uma série de 12 coortes emparelhadas, em que os indivíduos que tinham sofrido a DCV em questão antes do respetivo diagnóstico de DPOC foram excluídos, antes de serem emparelhados com um controlo sem DPOC. Assim, a coorte base compreende todos os indivíduos com DPOC que satisfiziam os critérios de inclusão no estudo, salvo exclusões subseqüentes devido a um acontecimento de DCV anterior.

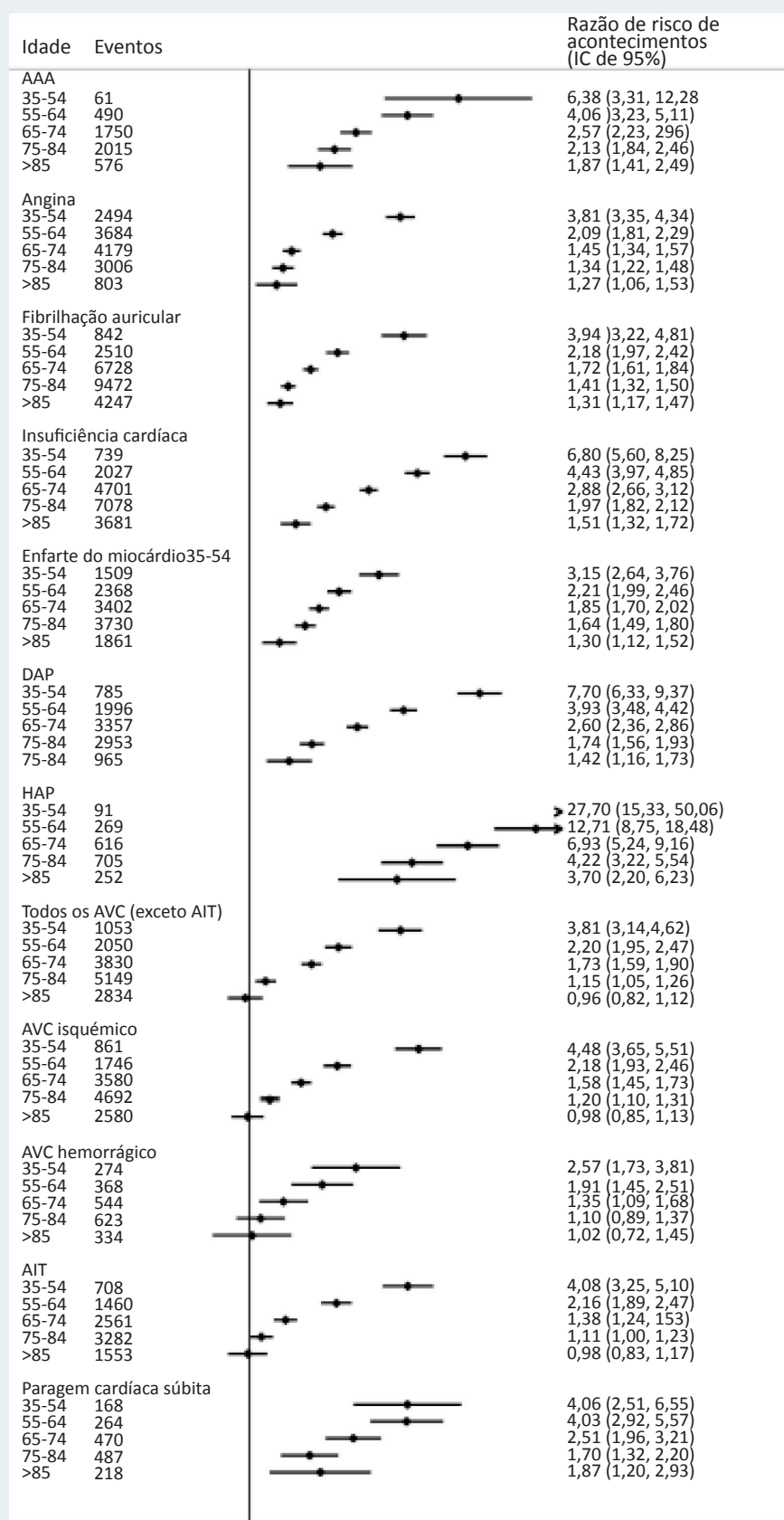


Figura 1 RR para 12 resultados de doença cardiovascular, por grupo etário, comparando pessoas com e sem DPOC (os RR foram calculados a partir de modelos de riscos proporcionais de Cox, ajustados para sexo e consultório de clínica geral apenas por emparelhamento).

Embora esteja em consonância com os achados de outros estudos, a relação inversa entre risco relativo e idade é uma característica marcante da nossa análise (figura 1),⁹ e sugere que em idades mais avançadas o risco de DCV se deve mais aos mecanismos do envelhecimento do que à DPOC *per se*. Não é claro por que motivo o risco relativo de DCV seja mais elevado entre doentes mais jovens com DPOC. É possível que este grupo de alto risco represente um subconjunto de indivíduos suscetíveis que, em consequência de uma baixa função pulmonar máxima obtida, desenvolvem limitação das vias aéreas (e, por conseguinte, DPOC) numa idade relativamente precoce. Os fatores que contribuem para fraca função pulmonar neste grupo, como baixo peso à nascença e exposições ambientais, também podem contribuir para um maior risco de DCV na meia-idade.

Encontrámos um considerável grau de heterogeneidade na magnitude dos riscos relativos em todos os resultados de DCV estudados. Embora a DPOC estivesse associada a um risco acrescido de todos os 12 resultados, as maiores RR foram observadas para AAA, DAP, HAP e insuficiência cardíaca. Estes padrões espelham os relatados por Chen *et al*¹ que também classificaram doenças da circulação pulmonar e a insuficiência cardíaca entre os resultados de «elevado risco», numa meta-análise da prevalência de comorbilidades de DCV na DPOC. Os nossos padrões de heterogeneidade também são semelhantes aos relatados por Pujades-Rodríguez *et al*¹⁰ para a associação entre tabagismo e a (primeira) apresentação inicial de resultados de DCV específicos.

A grande dimensão da amostra e uma coorte de DPOC baseada numa população

representativa, identificada utilizando um algoritmo validado com um elevado valor preditivo positivo, constituem as principais mais-valias do desenho do nosso estudo. As limitações incluem dificuldades na caracterização do estado de tabagismo, a incorreta classificação diferencial de resultados de DCV e a ausência de ajuste para outros potenciais confundidores (anexo suplementar 3 disponível online).

No seu conjunto, os nossos achados proporcionam um argumento sólido para uma gestão mais agressiva dos riscos de DCV na DPOC, que não se limita a EM e AVC, mas se estende a outras doenças, como fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca e DAP. O nosso estudo também reforça o crescente corpo de evidências que dá voz aos apelos para uma abordagem mais integrada do diagnóstico e da gestão da doença pulmonar e cardíaca, que visa as pessoas de meia-idade a meia-idade avançada.

Ann D Morgan,¹ Kieran J Rothnie,^{1,2} Krishnan Bhaskaran,² Liam Smeeth,² Jennifer K Quint^{1,2}

¹Respiratory Epidemiology, Occupational Medicine and Public Health, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK
²Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Correspondência Ann D Morgan, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Manresa Road, London SW3 6LR, UK; a.morgan15@imperial.ac.uk

Contribuições LS e JKQ serviram como investigadores principais, conceberam e delinearão o estudo; ADM realizou a análise dos dados e redigiu o manuscrito; KJR e KB forneceram suporte estatístico e auxiliaram na análise dos dados; todos os coautores leram e comentaram versões anteriores do manuscrito.

Financiamento Este trabalho foi realizado como parte de um diploma de pesquisa financiado pela British Lung Foundation (RG14-15). LS é apoiada por uma bolsa Wellcome Senior Clinical Fellowship. KB detém uma bolsa de estudo de Sir Henry Dale, financiada em conjunto pelo Wellcome Trust e pela Royal Society.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética O protocolo desta pesquisa foi aprovado pelo Comité Consultivo Científico Independente (ISAC) para a Pesquisa de

Banco de Dados da MHRA (protocolo nº 15_114R). O protocolo aprovado foi disponibilizado para a revista e os revisores fizeram a revisão por pares. A aprovação ética genérica para a pesquisa observacional foi feita usando o CPRD com aprovação do ISAC. Esta foi concedida por um Comité de Ética em Pesquisa da Health Research Authority (HRA) (East Midlands-Derby, REC referência 05 / MRE04 / 87). O estudo também tem a aprovação do Comité de Ética da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres (LSHTM) (No. 7611).

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210865>).

Para citar Morgan AD, Rothnie KJ, Bhaskaran K, et al. Thorax 2018;73:877–879.

Recebido a 5 de agosto de 2017

Revisão a 11 de janeiro de 2018

Aceite a 15 de janeiro de 2017

Publicado primeiro online a 3 de fevereiro de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210865>
Thorax 2018;73:877–879.

doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210865

REFERÊNCIAS

- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631–9.
- Lahousse L, Tiemeier H, Ikram MA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: a comprehensive review. *Respir Med* 2015;109:1371–80.
- Rothnie KJ, Yan R, Smeeth L, et al. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e007824.
- Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:14–22.
- de Miguel Díez J, Chancé Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:305–12.
- Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship. *J Cardiol* 2017;69:699–705.
- Houben-Wilke S, Jörres RA, Bals R, et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the COPD and systemic consequences-comorbidities network study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:189–97.
- Quint JK, Müllerova H, DiSantostefano RL, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open* 2014;4:e005540.
- Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956–62.
- Pujades-Rodríguez M, George J, Shah AD, et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1937360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *Int J Epidemiol* 2015;44:129–41.

Thorax

Your essential respiratory medicine journal

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

Why read?

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



Join our online communities:



@QThoraxBMJ



/Thorax.BMJ



Learn more today
thorax.bmj.com

Alterações na gestão da bronquiolite viral em cuidados primários, no Reino Unido, após publicação das *guidelines* do NICE

RESUMO

Este estudo teve por objetivo investigar alterações na gestão da bronquiolite por médicos de clínica geral (MCG), antes e depois da publicação das *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional para a Saúde e Excelência dos Cuidados) relativas à bronquiolite. Em março de 2015 e maio de 2016, foi enviado um questionário eletrónico para os MCG. O questionário foi respondido por 1001 MCG, em 2015, e 1009, em 2016.

Verificaram-se pequenas, mas significativas melhorias nas percentagens de MCG que utilizavam as *guidelines*, para medir os níveis de saturação de oxigénio e proporcionavam orientações por escrito, e reduções apropriadas nos medicamentos prescritos. Trinta e cinco por cento tinha lido as *guidelines* e 25% alterou as suas práticas desde a publicação das *guidelines*.

Verificaram-se melhorias modestas, mas significativas na gestão relatada por MCG, após a publicação das *guidelines*.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite viral é a principal causa de hospitalização de lactentes com menos de 1 ano de idade, com ampla variação das taxas de hospitalização em todo o Reino Unido.^{1,2} As *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) relativas à bronquiolite foram publicadas em junho de 2015, com a finalidade de tentar reduzir esta variação.³ Este estudo teve como principal objetivo investigar eventuais alterações na gestão da bronquiolite por médicos de clínica geral (MCG), entre 2015 e 2016, após a publicação das *guidelines* do NICE.

Um segundo objetivo era avaliar em que medida os MCG tinham alterado a

gestão por eles efetuada. Os dados do inquérito de 2015 foram publicados previamente.⁴

MÉTODOS

Em março de 2015 e maio de 2016, um questionário estruturado, em formato eletrónico, foi enviado para MCG registados no General Medical Council (Conselho de Medicina Geral), no Reino Unido, e recrutados pela MedeConnect, a divisão de estudos de mercado da rede profissional *Doctors.net.uk*.

Conforme descrito previamente,⁴ a MedeConnect enviou convites aos membros, seguidos de lembretes, até que 1000 MCG tivessem respondido ao questionário. Comparámos as respostas dos MCG às questões que foram colocadas tanto em 2015 como em 2016. Em cada um dos anos podem ter respondido diferentes MCG. O ficheiro suplementar disponível *online* apresenta informações mais detalhadas.

RESULTADOS

Comparação da gestão entre 2015 e 2016

O questionário foi respondido por 1001 MCG, em 2015, e 1009, em 2016 (quadro suplementar 1 disponível *online*).

No geral, verificaram-se aumentos significativos na utilização das *guidelines* pelos MCG (61 *versus* 73%, diferença de +12% (IC de 95% 6 a 16%), $P < 0,0001$) e na entrega de orientações escritas aos pais pelos MCG (38 *versus* 46%, diferença de 8% (IC de 95% 4 a 12%), $P < 0,0005$), entre 2015 e 2016 (quadros suplementares 2 e 3 disponíveis *online*).

Embora se tenha verificado uma melhoria no número de MCG que testavam rotineiramente os níveis de saturação de oxigénio, esta não atingiu significância estatística (67 *versus* 71%, diferença de +4% (−0,1 a 8%), $P = 0,056$) (quadro suplementar 4 disponível *online*).

Não se verificou nenhuma alteração significativa quanto ao limite do nível de alimentação relatado pelos MCG para encaminhamento para hospital (84 *versus* 85%, diferença de +1% (2 a 4%), $P = 0,65$) (quadro suplementar 5 disponível *online*), mas sim uma redução significativa na utilização de medicamentos (quadro 1).

Alteração das práticas após a publicação das *guidelines* do NICE

Em 2016, até 268 (27%, IC de 95% 24 a 29%) MCG tinham conhecimento das *guidelines* do NICE, mas não as tinham lido, e 351 (35%, IC de 95% 32 a 38%) tinham lido apenas parte. Desde a publicação das *guidelines*, 256 (25%, IC de 95% 23 a 28%) MCG tinham alterado as suas práticas, mas apenas 69 (7%, IC de 95% 5 a 9%) tinham-no feito em resultado direto das *guidelines*.

Destes, 129 (50%, IC de 95% 44 a 56%) MCG passaram a monitorizar rotineiramente os níveis de saturação de oxigénio, 119 (46%, IC de 95% 40 a 53%) deixaram de prescrever rotineiramente medicamentos, 79 (31%, IC de 95% 26 a 37%) passaram a proporcionar aos pais aconselhamento por escrito e 14 (5%, IC de 95% 3 a 9%) alteraram as suas práticas de outras formas. No geral, 848 (84%, IC de 95% 82 a 86%) MCG não tinham alterado o seu padrão de encaminhamento para hospital, 79 (8%, IC de 95% 6 a 10%) relataram ter passado a encaminhar menos lactentes e 82 (8%, IC de 95% 7 a 10%) passaram a encaminhar mais.

Consultar o ficheiro suplementar disponível *online* para mais informações.

Fundamentação para prescrição de medicamentos

Dos 505 MCG que prescreviam rotineiramente medicamentos para tratar a bronquiolite, os motivos para as prescrições incluíam (era possível mais do que uma resposta):

- Tratar o potencial diagnóstico diferencial (por exemplo, pneumonia, pieira viral) ($n = 246$ (49%, IC de 95% 44 a 53%)).
- Existir boas evidências de que a medicação é eficaz ($n = 174$ (34%, IC de 95% 30 a 39%)).
- Os pais esperam uma prescrição ($n = 131$ (26%, IC de 95% 22 a 30%)).
- O efeito placebo pode ser benéfico ($n = 85$ (17%, IC de 95% 14 a 20%)).
- Uma prescrição reduz a probabilidade de nova deslocação aos serviços de saúde com o mesmo problema ($n = 59$ (12%, IC de 95% 9 a 15%)).
- Uma prescrição elimina a necessidade de discussão com os pais sobre a utiliza-

Quadro 1 Medicamentos prescritos por MCG em 2015 e 2016. Dados apresentados como n (%; IC de 95%)

Medicamento	2015	2016	Diferença	Valor P
Broncodilatador inalado (Recomendação do NICE: não utilizar salbutamol, brometo de ipratrópio ou epinefrina.)	349 (35%, 32% to 38%)	309 (31%, 28% to 34%)	−4% (−0.1% to −8%)	0,048
Corticosteroide inalado (Recomendação do NICE: não utilizar corticosteroides inalados.)	53 (5%, 4% to 7%)	54 (5%, 4% to 7%)	0% (−2% to 2%)	>0,99
Corticosteroide oral (Recomendação do NICE: não utilizar corticosteroides orais.)	195 (19%, 17% to 22%)	193 (19%, 17% to 22%)	0% (−4% to 4%)	>0,99
Antibiótico oral (Recomendação do NICE: não utilizar antibióticos.)	75 (7%, 6% to 9%)	48 (5%, 4% to 6%)	−2% (−0.6% to −5%)	<0,0001
Antagonista dos recetores dos leucotrienos oral (por exemplo, montelucaste) (Recomendação do NICE: não utilizar montelucaste.)	16 (2%, 1% to 3%)	23 (2%, 2% to 3%)	0% (−1% to 2%)	>0,99
Gotas nasais salinas (ou semelhantes) (Recomendação do NICE: não utilizar gotas nasais)	244 (24%, 22% to 27%)	193 (19%, 17% to 22%)	−5% (−1% to −8%)	0,004
Nenhum dos anteriores	435 (43%, 40% to 47%)	504 (50%, 47% to 53%)	+7% (3% to 11%)	0,003
Total	1001 (100%)	1009 (100%)		

MCG, médico de clínica geral; NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*.

ção apenas de gestão de suporte (n = 25 (5%, IC de 95% 3 a 7%)).

► Existe outro motivo para a prescrição rotineira de medicação (n = 50 (10%, IC de 95% 8 a 13%)).

DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstrámos melhorias modestas, mas significativas na gestão relatada por MCG da bronquiólite viral, após a publicação das *guidelines* do NICE. Embora se tenham verificado melhorias significativas na prescrição relatada de broncodilatadores e antibióticos, os MCG continuavam a prescrever broncodilatadores a 31% e antibióticos a 5% dos lactentes em 2016.

Adicionalmente, uma grande percentagem de MCG (24%) prescrevia alguma forma de corticosteroides, predominantemente corticosteroides orais, antes e depois da publicação das *guidelines*.

Tal é preocupante, pois os corticosteroides nem sequer estão recomendados para lactentes para o principal diagnóstico diferencial de pieira de origem viral, devido à ausência de evidências de eficácia clínica e aos potenciais efeitos adversos. Os MCG apresentaram uma variedade de motivos para a prescrição de medicamentos não recomendados pelas *guidelines*. Quase metade (49%) fazia-o para tratar potenciais diagnósticos diferenciais, refletindo as dificuldades clínicas em diferenciar entre bronquiólite e outras condições (por exemplo, pieira viral ou infeções bacterianas). Contudo, é preocupante que 34% dos inquiridos prescreviam um medicamento, porque acreditam que existem boas evidências de que ajuda o lactente. Existem evidências claras de análises sistemáticas, referidas nas *guidelines* do NICE, de que medicamentos como broncodilatadores,⁵ corticosteroides,⁶ antagonistas dos receptores dos leucotrienos⁷ e antibióticos⁸ não são eficazes.

A utilização mais disseminada das *guidelines* do NICE, e a familiaridade com as mesmas, pode, potencialmente, melhorar o conhecimento dos MCG e, por conseguinte, as práticas clínicas nesta área. Entre os MCG 60% prescrevia um medicamento por um motivo «não clínico». Uma abordagem mais multifacetada à implementação das *guidelines* do NICE pode ajudar a solucionar alguns destes problemas.

Por exemplo, na implementação das suas *guidelines* nacionais para a bronquiólite, a Suíça incluiu uma estratégia de envolvimento parental, utilizando folhetos que explicam a evolução natural da doença e a ausência de evidências que sustentem a utilização de medicamen-

tos.⁹ Futuras atualizações das *guidelines* do NICE poderão ter em consideração esta abordagem.

Adicionalmente, no Reino Unido a duração de uma consulta de clínica geral normal é de cerca de 9 minutos,¹⁰ o que faz com que seja difícil ter uma conversa complexa com os pais.

Aumentar os tempos de duração das consultas de clínica geral poderá melhorar as práticas de prescrição neste contexto. Na sua maioria (84%), os MCG não relataram terem alterado o seu padrão de encaminhamento para hospital, após a publicação das *guidelines*, o que sugere que as mesmas tiveram pouco impacto geral sobre o número de lactentes encaminhados pelos cuidados primários para hospitais.

As mais-valias e as limitações da metodologia utilizada neste estudo foram previamente relatadas.⁴ Resumidamente, investigámos um grande número de MCG no Reino Unido, com um vasto leque de experiências e localizações geográficas, em dois pontos temporais.

Os MCG foram recrutados através da Doctors.net.uk e, devido à forma como os questionários foram enviados, não sabemos quantos MCG declinaram responder aos questionários antes do número total necessário de 1000 MCG ter respondido. Por conseguinte, é possível que os MCG que responderam não sejam representativos de todos os MCG.

Não analisámos notas referentes a doentes individuais e, portanto, não podemos tecer comentários sobre o impacto real da gestão relatada pelos MCG no nível de cuidado dos doentes. Adicionalmente, dado desconhecer-se quantos MCG responderam ao questionário num ano ou no outro, algumas das diferenças observadas podem dever-se ao facto de diferentes MCG terem respondido em diferentes anos e não a uma alteração geral das práticas. No entanto, no geral, acreditamos ser improvável que estas limitações alterem significativamente as conclusões do estudo, pois elas estão em consonância com outros estudos semelhantes. Em resumo, demonstrámos que as *guidelines* do NICE relativas à bronquiólite resultaram em melhorias pequenas, mas significativas nos cuidados de doentes relatados por MCG no Reino Unido. Devem ser facultados recursos adicionais para implementar, assegurar a adesão e monitorizar a observância de *guidelines*, de modo a melhorar os cuidados clínicos prestados por MCG. Futuras *guidelines* semelhantes devem ser amplamente publicitadas, inclusive junto do público, e devem utilizar uma

variedade de abordagens para assegurar mais conhecimentos e alterar as práticas.

Elliott J Carande,¹ C Ronny Cheung,²

Andrew J Pollard,³ Simon B Drysdale³

¹Royal Gwent Hospital, Aneurin Bevan Health Board, Newport, UK

²Department of General Paediatrics, Evelina London Children's Hospital, London, UK

³Department of Paediatrics, Oxford Vaccine Group, University of Oxford, The NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Children's Hospital, Oxford, UK

Correspondência Dr Simon B Drysdale, Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, The NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Children's Hospital, Oxford OX3 9DU, UK; simon.drysdale@paediatrics.ox.ac.uk

Agradecimentos Agradecemos aos clínicos gerais que completaram a pesquisa.

Contribuições SBD, CRC e AJP projetaram o estudo. EJC e SBD recolheram e analisaram os dados. EJC escreveu o rascunho inicial. Todos os autores reviram o artigo e concordaram com o manuscrito final.

Financiamento O estudo foi financiado pelo Medical Research Council Medical Research Fund, da Universidade de Oxford e do Oxfordshire Health Services Research Committee (OHSRC). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho, recolha ou análise de dados, interpretação, redação ou decisão para submissão do projeto.

Conflito de interesses AJP já conduziu ensaios clínicos de vacinas em nome da Universidade de Oxford financiado por fabricantes de vacinas, mas deixou de o fazer e não recebeu qualquer reembolso pessoal por parte deles. AJP é presidente do Comité Conjunto de Vacinação e Imunização (JCVI) do Departamento de Saúde (DH), mas as revisões aqui expressas não representam necessariamente as de DH ou JCVI. Os Outros autores não têm conflitos de interesse para declarar.

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

© Autor (es) do artigo (ou seus empregadores), salvo indicação em contrário. O texto do artigo 2018. Todos os direitos reservados. Sem uso comercial permitido a menos que seja expressamente concedido.

Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211180>).

Para citar Carande EJ, Cheung CR, Pollard AJ, et al. Thorax 2018;73:674–676.

Recebido a 18 de outubro de 2017

Revisto a 25 de novembro de 2017

Aceite a 11 de dezembro de 2017

Publicado primeiro online a 9 de janeiro de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211145>
Thorax 2018;73:674–676.
doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211180

REFERÊNCIAS

- Green CA, Yeates D, Goldacre A, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. Arch Dis Child 2016;101:140–6.
- Cheung CR, Smith H, Thurland K, et al. Population variation in admission rates and duration of inpatient stay for bronchiolitis in England. Arch Dis Child 2013;98:57–9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bronchiolitis in children: diagnosis and management NICE guideline (NG9). 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng9>
- Nickless A, Galiza EP, Pollard AJ, et al. Benchmarking of viral bronchiolitis management by general practitioners in the United Kingdom. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2017;30:69–73.
- Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD001266.
- Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD004878.
- Liu F, Ouyang J, Sharma AN, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD010636.
- Farley R, Spurling GK, Eriksson L, et al. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD005189.
- Barben J, Kuehni CE, Trachsel D, et al. Management of acute bronchiolitis: can evidence based guidelines alter clinical practice? Thorax 2008;63:1103–9.
- Hobbs FDR, Bankhead C, Mukhtar T, et al. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England, 2007–14. Lancet 2016;387:2323–30.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



RV/JUN16/003

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

GIBITER[®] Easyhaler[®]

Budesonida / Formoterol



A. MENARINI PORTUGAL

A MENARINI PORTUGAL-FARMACÊUTICA, S.A.
Quinta da Fonte Edifício D.Manuel I, Piso 2-A
Rua dos Malhões, nº1, 2770-071 PAÇO DE ARCOS
NIPC: 501 572 570
T. 210 935 500 • F. 210 935 501
menporfarma@menarini.pt
www.menarini.pt