

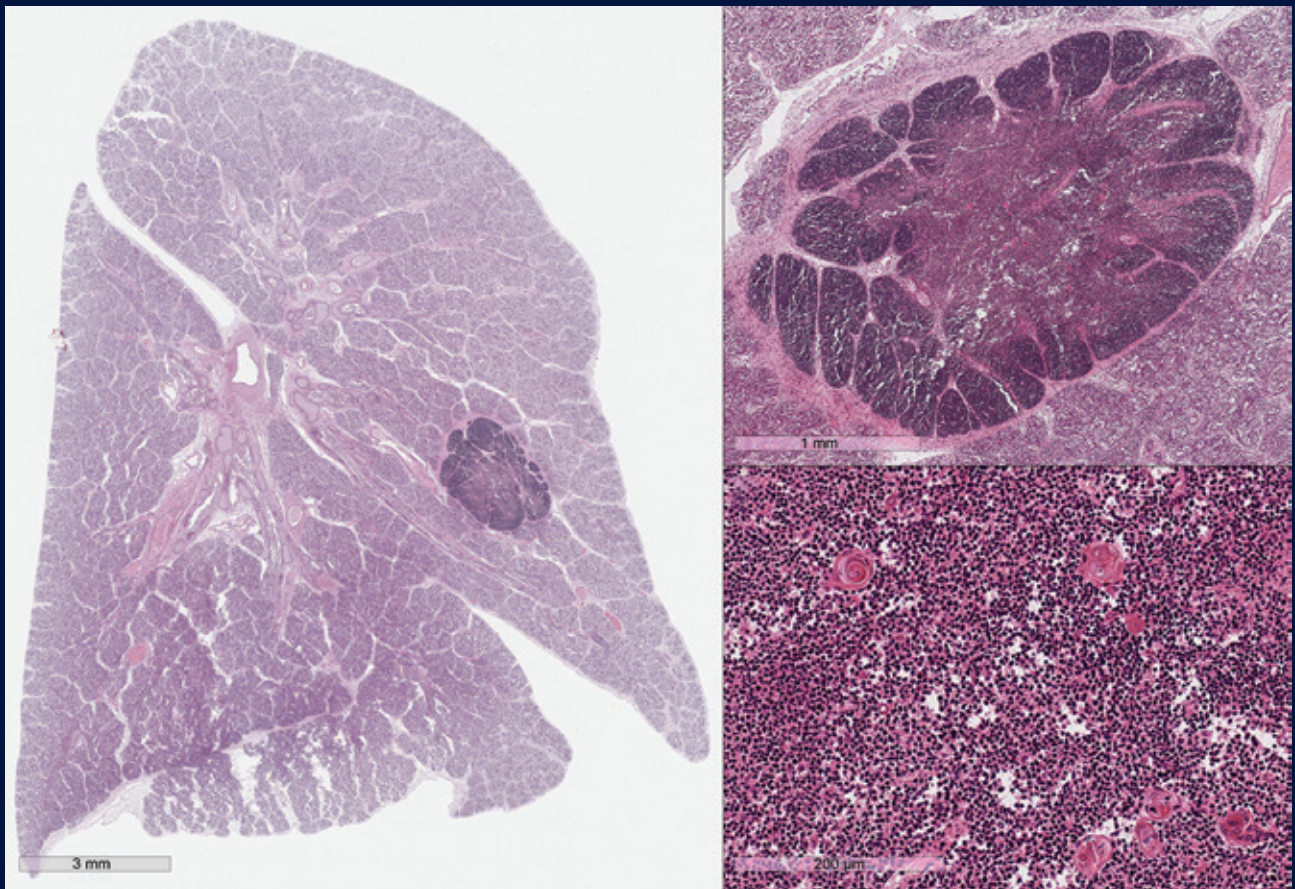
# Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF  
DISEASE IN  
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



[thorax.bmj.com](http://thorax.bmj.com)  
[adc.bmj.com](http://adc.bmj.com)



British  
Thoracic  
Society



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

BMJ

# Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE  
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 9.655

Journal of the  
British Thoracic Society

## Editorial Board

H Aranibar (Chile)  
R Beasley (New Zealand)  
J Brown (UK)  
J Celedon (USA)  
T Fardon (UK)  
P Gibson (Australia)  
J Grigg (UK)  
ML Han (USA)  
F Holguin (USA)  
I Janahi (Qatar)  
A Jones (UK)  
A Knox (UK)  
F Maltais (Canada)  
D Mannino (USA)  
S Nathan (USA)  
I Pavord (UK)  
F Ratjen (Canada)  
J Scullion (UK)  
J Simpson (UK)  
M Steiner (UK)  
A Torres (Spain)  
Z Udwadia (India)  
D Warburton (USA)  
M Whyte (UK)

## President, British Thoracic Society

Mark Elliot

## 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 Editor

N Kaminski (USA)

## Associate Editors

D Baldwin (UK)  
H Bogaard (The Netherlands)  
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)  
DL Jarvis (UK)  
B Kampman (UK)  
I Noth (USA)  
B Mokhelesi (USA)

JL Pepin (France)  
M Polkey (UK)  
J Quint (UK)  
N Rahman (UK)  
K Robinson (USA)  
S Seglani (UK)  
R Stevens (USA)  
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)  
Y Wang (UK)

## Journal Club Editor

P Murphy (UK)

## Multimedia Editor

R Moses (UK)

## Contact Details

### Editorial Office

Thorax, BMJ Journals, BMA House, Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK  
E: [thorax@bmj.com](mailto: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](mailto: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](mailto:support@bmj.com)  
W: <https://myaccount.bmj.com/myaccount/customerservice/support-home.html>

### Self-archiving and permissions

E: [bmj.permissions@bmj.com](mailto:bmj.permissions@bmj.com)  
W: [bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/](http://bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/)

### Advertising

W: [bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/](http://bmj.com/company/for-advertisers-and-sponsor/)

### Display Advertising ROW

Sophie Fitzsimmons  
T: +44 (0)20 3655 5612  
E: [sfittsimmons@bmj.com](mailto:sfittsimmons@bmj.com)

### Online Advertising ROW

Marc Clifford  
T: +44 (0)20 3655 5610  
E: [mclifford@bmj.com](mailto:mclifford@bmj.com)

### Display & Online Advertising Sales Americas

American Medical Communications (AMC)  
T: +1 973 214 4374  
E: [rgordon@americanmedicalcomm.com](mailto:rgordon@americanmedicalcomm.com)

### Author Reprints

BMJ Reprints Team  
E: [admin.reprints@bmj.com](mailto:admin.reprints@bmj.com)

### Commercial Reprints ROW

Nadia Gurney-Randall  
M: +44 (0)7866 262344  
E: [ngurneyrandall@bmj.com](mailto:ngurneyrandall@bmj.com)

### Commercial Reprints Americas

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

### Production Editor

Amber Gunn  
E: [production.thorax@bmj.com](mailto: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 2019

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 Rates 2019

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

#### Online only

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

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/>



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 9.655

**Editors-in-Chief**

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

**Deputy Editor**

N Kaminski (USA)

**Associate Editors**

D Baldwin (UK)

H Bogaard

(The Netherlands)

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)

DL Jarvis (UK)

P Wolters (USA)

**Statistical Editors**

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

R Szczesniak (USA)

Y Wang (UK)

**Journal Club Editor**

P Murphy (UK)

**Multimedia Editor**

R Moses (UK)

**President, British Thoracic Society**

Mark Elliot

**Editorial Office**

Thorax, BMJ Journals, BMA House,

Tavistock Square, London, WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6373

E: [thorax@bmj.com](mailto: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:** © 2019 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 3 Número 3

## Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood

### maio / junho 2019

## Edição Portuguesa N.º 3 maio / junho 2019 - Volume 3

### 101 Editorial

### 102 Editorial

**102** Chalé à beira-mar ou casa acima das árvores: o que é melhor para os meus pulmões?

### 103 Investigação respiratória

**103** Serviços holísticos para pessoas com doença avançada e dispneia crónica: uma revisão sistemática e meta-análise

### 114 Artigo original

**114** Peso à nascença para a idade gestacional e o risco de asma na infância e adolescência: um estudo de coorte retrospectivo

### 118 Infecção respiratória

**118** A contribuição dos vírus e bactérias para a pneumonia adquirida na comunidade em crianças vacinadas: um estudo de caso-controlo

### 125 Epidemiologia respiratória

**125** O efeito dos padrões de crescimento precoce e a função pulmonar no desenvolvimento da asma infantil: um estudo de base populacional

### 132 Asma

**132** Ajuste do tratamento da asma com base em marcadores eosinofílicos (óxido nítrico exalado ou eosinófilos na expetoração): uma revisão sistemática e meta-análise

### 141 Breve comunicação

**141** Polissonografia versus monitorização respiratória limitada e titulação conduzida pela enfermeira para otimizar a instalação da ventilação não invasiva: um ensaio clínico piloto randomizado um estudo de coorte prospetivo com a duração de 2 anos



# 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](mailto:geral@medjournal.pt)

[www.medjournal.pt](http://www.medjournal.pt)

NIF: 510 542 719

General Manager

António Gonçalves

**Diretores Médicos**

**Carlos Robalo Cordeiro**

**Jaime Correia de Sousa**

**Mário Morais de Almeida**

**Teresa Bandeira**

A Medjournal não se responsabiliza pela opinião expressa dos autores.

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



**Editor in Chief**

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](mailto:info.adc@bmj.com)

Twitter: @ADC\_BMJ

**Production Editor**

Malcolm Smith

E: [production.adc@bmj.com](mailto:production.adc@bmj.com)

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.258

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** © 2019 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

<http://adc.bmj.com/site/help/index.xhtml>

# Editorial

Neste número da tradução de artigos selecionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease of Childhood* destacamos 2 artigos, que pretendem estimar a influencia da relação entre o peso ao nascer e a idade gestacional<sup>1</sup>, e da velocidade de ganho ponderal e do índice de massa corporal no pico da adiposidade<sup>2</sup> na predição ou na identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de asma ou níveis funcionais respiratórios em idade pediátrica.

Deixamos ao leitor atento, a curiosidade e a análise crítica de ambos os artigos, bem como o potencial de extrapolação para a influência destas leituras na prática clínica diária.

O que neste Editorial gostaríamos de referir era a metodologia empregue, e o que esta pode traduzir em termos de evolução da forma como se faz ciência na atualidade, e como a metodologia científica dos estudos populacionais pode estar a modificar-se.

Um dos artigos refere-se a um estudo de base populacional (Generation R Study), conduzido em Roterdão na Holanda no início do milénio<sup>2</sup>. Os estudos populacionais têm diversas vantagens, mas têm custos elevados, uma enorme complexidade logística<sup>3</sup> e uma elevada taxa de não participação, com potencial indução de viés<sup>4</sup>.

O outro utiliza dados administrativos derivados da codificação em ICD-9 e ICD-10, numa província do Canadá, com validação de qualidade. As fontes de dados administrativos constituem uma metodologia de estudo de colheita de dados com custos relativamente reduzidos, com cobertura populacional universal, transparência e reprodutibilidade na colheita e análise de dados<sup>5</sup>. Permite comparações dentro e entre países, avaliação de carga de doença, características dos doentes e resultados<sup>6</sup>.

Ambas as metodologias terão o seu interesse e impacto, mas no presente, a gestão de informação de registos rigorosos, a análise baseada em colheitas de dados administrativos<sup>7</sup> tem um potencial ainda por estimar, nomeadamente no mecanismo de *feedback* e melhoria que pode determinar...

Para refletir!

Teresa Bandeira  
Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia Pediátrica e do Sono (S3PS).  
Sociedade Portuguesa de Pediatria

## Referências:

1. Carter JH, Woolcott CG, Liu L, et al. Peso à nascença para a idade gestacional e o risco de asma na infância e adolescência: um estudo de coorte retrospectivo Arch Dis Child. 2019; 104:179–183.
2. Casas M, den Dekker HT, Kruithof CJ, et al. O efeito dos padrões de crescimento precoce e a função pulmonar no desenvolvimento da asma infantil: um estudo de base populacional Thorax 2018;73:1137–1145.
3. Szklo M. Population-based Cohort Studies. Epidemiol Rev. 1998;20(1):81-90.
4. Silva Junior SHA da, Santos SM, Coeli CM, Carvalho MS. Assessment of participation bias in cohort studies: systematic review and meta-regression analysis. Cad Saude Publica. 2015;31(11):2259-2274.
5. National Research Council, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, Committee on National Statistics P on DC of R and ED. *Improving Racial and Ethnic Data on Health: Report of a Workshop.*; 2004.
6. Bernal-Delgado E, Estupiñán-Romero F. A data infrastructure for the assessment of health care performance: lessons from the BRIDGE-health project. 2018:1-7. doi:10.1186/s13690-017-0245-1.
7. Borges J, Rosa MV, Fernandes RM, Nogueira PJ, Bandeira T. Hospital admissions in children with acute respiratory disease in Portugal. Pulmonology. 2019;25(2):122-125.

# Chalé à beira-mar ou casa acima das árvores: o que é melhor para os meus pulmões?

Andre F S Amaral, Jennifer K Quint

A função pulmonar é melhor que a pressão arterial sistólica na previsão da mortalidade por todas as causas e surpreendentemente na mortalidade por doenças circulatórias.<sup>1</sup> É um forte preditor de sobrevida a curto prazo mesmo entre as pessoas que nunca fumaram e nas que não apresentam sintomas de doença pulmonar.<sup>1-3</sup> Uma função pulmonar inferior à normal é geralmente o resultado de um pobre desenvolvimento pulmonar no início da vida ou de um rápido declínio da função pulmonar com a idade durante a vida adulta ou ambos.<sup>4-6</sup>

O fator de risco mais bem estabelecido para declínio rápido da função pulmonar é o tabagismo,<sup>7</sup> mas a obesidade, exposições ocupacionais e os fatores relacionados com a posição socioeconômica também podem desempenhar um papel importante.<sup>8-12</sup> Adicionalmente, existem evidências que mostram que as pessoas com asma ou hipertensão tendem a ter uma deterioração mais rápida da função pulmonar.<sup>5,13</sup> No entanto, a maioria dos dados sobre este tópico são provenientes de estudos realizados principalmente em países de elevado rendimento questionando se o mesmo ocorre nos países de baixo / médio rendimento, onde a prevalência de tabagismo tem sido menor e outros fatores ambientais podem ter de maior relevância.

Miele *et al.*<sup>14</sup> relatam achados do estudo CRONICAS onde investigaram se a função pulmonar pré-broncodilatador é afetada por fatores como urbanização, altitude, utilização de biomassa para cozinhar, asma, bronquite crônica, história de tuberculose pulmonar, hipertensão, índice de massa corporal (IMC), diabetes e níveis sistêmicos de proteína C-reativa. Este é um estudo com inclui cerca de 3000 adultos provenientes de quatro locais no Peru que foram seguidos em média durante 2,4 anos, que realizaram até três espirometrias e que no início do estudo foram avaliados clinicamente e forneceram informações sobre vários fatores sociodemográficos e de estilo de vida. Os dados foram analisados utilizando modelos de efeitos mistos lineares multivariáveis, contabilizando os grupos dentro dos participantes (isto é, valores repetidos), mas não por local.

Miele *et al.*<sup>14</sup> observaram um declínio anual médio de 30,3 mL no FEV<sub>1</sub> e 32,2 mL na FVC, o que está de acordo com outros estudos longitudinais de base populacional,<sup>15,16</sup> e descobriram que um declínio na função pulmonar maior do que a média estava associado a viver num ambiente urbano, viver a elevada altitude e a hipertensão. Curiosamente, não encontraram uma associação significativa do declínio da função pulmonar com o tabagismo ou com a utilização de biomassa para cozinhar.

Miele *et al.*<sup>14</sup> não sugeriram um mecanismo para explicar a associação com o ambiente urbano, mas sugeriram a poluição do ar, que geralmente é maior nos centros urbanos. No entanto, pode haver outro motivo. No estudo CRONICAS, os locais urbanos apresentavam

a maior prevalência de asma e num dos dois locais rurais ninguém tinha asma. Como um declínio mais rápido da função pulmonar está associado à asma,<sup>5</sup> é provável que a associação com a urbanização seja impulsionada pela maior prevalência desta doença em locais urbanos. Embora os autores tenham ajustado os modelos para asma, não tiveram em conta os grupos por local e nem todos os participantes contribuíram para a análise com o mesmo número de medições espirométricas, portanto é possível que os participantes com asma nas áreas urbanas estivessem sobre-representados. Teria sido útil a exclusão de participantes com asma numa análise de sensibilidade para investigar esta suspeita.

Um estudo longitudinal sobre a altitude e o declínio da função pulmonar é bem-vindo, pois vários estudos transversais sobre a DPOC e a altitude relataram resultados contraditórios.<sup>17</sup> Para apoiar a associação com a elevada altitude, Miele *et al.*<sup>14</sup> apontaram como mecanismo subjacente a inflamação sistêmica induzida pela hipoxia do tecido adiposo. No entanto, o declínio da função pulmonar não foi associado aos níveis de proteína C-reativa, um marcador de inflamação sistêmica, que foram em média menores nos locais de elevada altitude. Como um elevado IMC foi associado a um declínio mais rápido da função pulmonar,<sup>8,12</sup> poderia ser que a associação com a altitude neste estudo seja motivada pela maior prevalência de participantes com excesso de peso e obesos nos dois locais de elevada altitude? Uma análise de sensibilidade adicional, incluindo apenas participantes com IMC normal, teria esclarecido esta dúvida.

A associação inversa do declínio da função pulmonar à hipertensão, relatada por Miele *et al.*<sup>14</sup>, é consistente com os resultados do Estudo de Saúde Cardiovascular e do Estudo do Desenvolvimento de Risco das Artérias Coronárias em Adultos Jovens (CARDIA), ambos estudos longitudinais com períodos longos de seguimento,<sup>13,18</sup> embora o *outcome* do estudo CARDIA ser a hipertensão, a função pulmonar, ou seja, a FVC, foi o fator de risco. Como mencionado pelos autores, foram propostos vários mecanismos para esta relação, mas ainda não foi estabelecido nenhum. A explicação biológica mais provável para a descoberta de Miele *et al.*<sup>14</sup> poderia residir na degradação da elasticidade do tecido parenquimatoso arterial e pulmonar que ocorre em paralelo.<sup>19</sup> Entretanto, são necessários mais e maiores estudos longitudinais para estabelecer a direção desta relação e o mecanismo subjacente.

A falta de associação do declínio da função pulmonar ao tabagismo neste estudo poderia colocar em questão a validade dos outros achados. No entanto, a baixa prevalência de tabagismo diário e, eventualmente, baixa intensidade tabágica, poderia explicar este resultado nulo. Outra razão plausível para este resultado seria que, na *baseline*, os fumadores já apresentavam uma função pulmonar deficiente, de modo que não teriam muito a perder durante o breve período de tempo em que foram seguidos.

O achado mais surpreendente de Miele *et al.*<sup>14</sup> foi a associação nula entre o declínio da função pulmonar e a utilização de biomassa, já

que o estudo CRONICAS relatou anteriormente que as participantes do sexo feminino que utilizavam biomassa diariamente tinham 2,22 vezes mais probabilidade de desenvolver DPOC do que as que não utilizavam biomassa.<sup>20</sup> Os autores sugerem que este achado pode ser devido ao curto tempo de seguimento, mas também pode ser que não haja associação ou haja algum outro fator de risco para o rápido declínio da função pulmonar, que não foi medido. Achados de grandes estudos transversais recentes não têm apoiado tal associação.<sup>21-23</sup>

Apesar das várias limitações deste estudo, Miele *et al.*<sup>14</sup> trazem para a mesa vários potenciais fatores de risco que não foram investigados noutros estudos e talvez seja a hora de começarmos a pensar fora da caixa. Melhorar a nossa compreensão do declínio da função pulmonar, especialmente quando é tarde demais para influenciar o crescimento e o desenvolvimento dos pulmões, é um passo vital para melhorar a saúde pulmonar e a possibilidade de viver mais.

**Colaboradores** AFSA escreveu o primeiro rascunho, JKQ reviu e ambos aprovaram a submissão final.

**Financiamento** Os autores não declararam nenhuma subvenção específica para este estudo por parte de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

**Conflitos de Interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento do doente** Não foi necessário.

**Proveniência e revisão por pares** Comissionado; revisto externamente por pares.

© Autor(es) ou seu(s) empregador(es) 2019. Não é permitida a reutilização com fins comerciais. Consulte direitos e permissões. Publicado pela BMJ.



**Para citar** Amaral AFS, Quint JK. *Thorax* 2018; 73: 1103-1104.

Aceite a 21 de agosto de 2018  
Publicado inicialmente online a 30 de agosto de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210477>

*Thorax* 2018;73:1103-1104.  
doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212146



## REFERÊNCIAS

- Gupta RP, Strachan DP. Ventilatory function as a predictor of mortality in lifelong non-smokers: evidence from large British cohort studies. *BMJ Open* 2017;7:e015381.
- Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000;118:656-64.
- Burney PG, Hooper R. Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax* 2011;66:49-54.
- Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, et al. Combined impact of smoking and early-life exposures on adult lung function trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1021-30.
- Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018;6:535-44.
- Tennant PW, Gibson GJ, Parker L, et al. Childhood respiratory illness and lung function at ages 14 and 50 years: childhood respiratory illness and lung function. *Chest* 2010;137:146-55.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
- Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, et al. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J* 2002;20:665-73.
- de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, et al. Association of occupational pesticide exposure with accelerated longitudinal decline in lung function. *Am J Epidemiol* 2014;179:1323-30.
- Liao SY, Lin X, Christiani DC. Occupational exposures and longitudinal lung function decline. *Am J Ind Med* 2015;58:14-20.
- Ramsay SE, Whincup PH, Lennon LT, et al. Longitudinal associations of socioeconomic position in childhood and adulthood with decline in lung function over 20 years: results from a population-based cohort of British men. *Thorax* 2011;66:1058-64.
- Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, et al. Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study. *Respir Res* 2008;9:31.
- Griffith KA, Sherrill DL, Siegel EM, et al. Predictors of loss of lung function in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:61-8.
- Miele CH, Grigby MR, Siddharthan T, et al. CRONICAS Cohort Study Group. Environmental exposures and systemic hypertension are risk factors for decline in lung function. *Thorax* 2018;73:1120-7.
- Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, et al. Decline of FEV<sub>1</sub> by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52:820-7.
- Fuertes E, Carlin AE, Antó JM, et al. Leisure-time vigorous physical activity is associated with better lung function: the prospective ECRHS study. *Thorax* 2018;73:376-84.
- Horner A, Soriano JB, Puhon MA, et al. Altitude and COPD prevalence: analysis of the PRECOPL-PLATINOBOLD-EPI-SCAN study. *Respir Res* 2017;18:162.
- Jacobs DR, Tatsuya H, Hearst MO, et al. Rate of decline of forced vital capacity predicts future arterial hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Hypertension* 2012;59:219-25.
- Duprez DA, Hearst MO, Lutsey PL, et al. Associations among lung function, arterial elasticity, and circulating endothelial and inflammation markers: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2013;61:542-8.
- Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respir Res* 2015;16:40.
- Amaral AFS, Patel J, Kato BS, et al. Airflow obstruction and use of solid fuels for cooking or heating: BOLD results. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:595-610.
- Fang L, Gao P, Bao H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med* 2018;6:421-30.
- Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet* 2018;391:1706-17.

Saúde Populacional e Doença Ocupacional, Instituto Nacional do Coração e do Pulmão, Imperial College London, Londres, Reino Unido

**Correspondência para** Dr Andre F S Amaral, Saúde Populacional e Doença Ocupacional, Instituto Nacional do Coração e do Pulmão, Imperial College de Londres, Londres SW3 6LR, Reino Unido; a.amaral@imperial.ac.uk

# Serviços holísticos para pessoas com doença avançada e dispneia crónica: uma revisão sistemática e meta-análise

Lisa Jane Brighton,<sup>1</sup> Sophie Miller,<sup>1</sup> Morag Farquhar,<sup>2</sup> Sara Booth,<sup>3</sup> Deokhee Yi,<sup>1</sup> Wei Gao,<sup>1</sup> Sabrina Bajwah,<sup>1</sup> William D-C Man,<sup>4,5</sup> Irene J Higginson,<sup>1</sup> Matthew Maddocks<sup>1</sup>

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211589>).

<sup>1</sup>Instituto de Cuidados Paliativos Cicely Saunders, Política e Reabilitação, King's College London, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup>Escola de Ciências da Saúde, Universidade de East Anglia, Norwich, Reino Unido

<sup>3</sup>Departamento de Oncologia, Universidade de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

<sup>4</sup>Unidade de Investigação Biomédica Respiratória NIHR, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust e Imperial College, Harefield, Reino Unido

<sup>5</sup>Unidade de Reabilitação Pulmonar de Harefield, Hospital de Harefield, Harefield, Reino Unido

## Correspondência para

Dr Matthew Maddocks, Instituto de Cuidados Paliativos Cicely Saunders, Política e Reabilitação, King's College London, Londres SE5 9PJ, Reino Unido; [matthew.maddocks@kcl.ac.uk](mailto:matthew.maddocks@kcl.ac.uk)

LJB e SM são ambos primeiros autores.

Recebido a 26 de janeiro de 2018  
Revisto a 9 de outubro de 2018  
Aceite a 22 de outubro de 2018



© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) 2019. É permitida a reutilização de acordo com o CC BY. Publicado pela BMJ.

**Para citar:** Brighton LJ, Miller S, Farquhar M, et al. Thorax 2019;74:270–281.

## RESUMO

**Enquadramento** A falta de ar é um sintoma comum e angustiante em pessoas com doença avançada e um marcador de deterioração. Foram desenvolvidos para este grupo serviços holísticos que se baseiam em cuidados paliativos integrados. Esta revisão sistemática teve como objetivo examinar os resultados, experiências e componentes terapêuticos destes serviços.

**Métodos** Revisão sistemática e pesquisa em nove bases de dados, até junho de 2017, de estudos experimentais, qualitativos e observacionais. A elegibilidade e qualidade foram avaliadas independentemente por dois autores. Os dados sobre os modelos de serviços, resultados em saúde e custo foram sintetizados, utilizando meta-análises como indicado. Os dados sobre as experiências dos destinatários foram sintetizados por temas e integrados ao nível da interpretação e do relatório.

**Resultados** De 3239 registos identificados, foram incluídos 37 artigos representando 18 serviços diferentes. A maioria dos serviços envolveu pessoas com cancro do pulmão, uma equipa de cuidados paliativos e compreendeu entre 4 a 6 contatos durante 4 a 6 semanas. As intervenções comumente utilizadas incluíram técnicas de respiração, apoio psicológico e técnicas de relaxamento. As meta-análises demonstraram reduções na Escala de Avaliação Numérica de sofrimento devido à falta de ar ( $n = 324$ ; diferença média (DM)  $-2,30$ , IC 95%  $-4,43$  a  $-0,16$ ,  $p = 0,03$ ) e na pontuação da depressão na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD) ( $n = 408$ , DM  $-1,67$ , IC 95%  $-2,52$  a  $-0,81$ ,  $p < 0,001$ ) favorecendo a intervenção. Foram observados efeitos estatisticamente não significativos no domínio do Questionário sobre doenças Respiratórias Crônicas (CRQ) ( $n = 259$ , DM  $0,23$ , IC 95%  $-0,10$  a  $0,55$ ,  $p = 0,17$ ) e nos valores de ansiedade na EHAD ( $n = 552$ , DM  $-1,59$ , IC 95%  $-3,22$  a  $0,05$ ,  $p = 0,06$ ). Os doentes e cuidadores valorizavam a educação adaptada, as intervenções de autogestão e a equipa de especialistas que prestavam cuidados dignos e centrados na pessoa. No entanto, não foi observado nenhum efeito no estado de saúde ou na qualidade de vida, e foram observadas evidências mistas relativamente à função física.

**Conclusão** Os serviços holísticos para a falta de ar crónica podem reduzir o sofrimento dos doentes com doença avançada e podem melhorar os resultados psicológicos da ansiedade e da depressão. Os componentes terapêuticos destes serviços devem ser comparatizados e integrados na prática clínica.

**Número de registo** CRD42017057508.

## INTRODUÇÃO

A falta de ar é um sintoma comum e angustiante na doença crónica, afetando quase todas as pessoas com doença respiratória crónica,<sup>1</sup> a maioria com doença cardíaca ou cancro,<sup>1</sup> e uma percentagem significativa dos doentes com doença renal, condições neurológicas ou HIV/SIDA.<sup>1,2</sup> Com o envelhecimento da popu-

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Quais são os *outcomes*, a experiência dos destinatários e os componentes terapêuticos dos serviços holísticos para a falta de ar em pessoas com doença avançada?

### Que conclusão foi alcançada?

► Em geral, estes serviços reduzem o desconforto do doente devido à falta de ar e podem melhorar os resultados psicológicos de ansiedade e depressão.  
► Apesar da grande variabilidade no conteúdo e na prestação de cuidados, os beneficiários valorizam as intervenções personalizadas e o pessoal especializado que presta cuidados dignos e centrados na pessoa.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta é a primeira revisão que sintetiza as evidências quantitativas e qualitativas disponíveis em torno dos serviços holísticos desencadeados pela falta de ar, que pode servir como um indicador de referência adequado para a integração precoce dos cuidados paliativos.

lação e aumento da multimorbilidade,<sup>3</sup> o número de pessoas afetadas pela falta de ar em todo o mundo irá aumentar. A falta de ar aumenta à medida que a doença progride<sup>4</sup> e muitas vezes torna-se crónica (ou seja, persiste apesar do tratamento ideal da doença subjacente<sup>5</sup>). O sintoma pode resultar em medo, distúrbios do sono, isolamento social e incapacidade para os doentes e cuidadores.<sup>6,7</sup> A falta de ar também ocorre juntamente com outros sintomas problemáticos, como tosse, fadiga e ansiedade, e serve como um marcador da carga geral de sintomas e deterioração.<sup>8,9</sup>

Os tratamentos farmacológicos para a falta de ar são limitados: evidências moderadas apoiam a utilização de opioides em baixas doses,<sup>10,11</sup> e existem poucas evidências a apoiar a utilização de benzodiazepinas.<sup>12</sup> Como estas abordagens não visam os problemas psicossociais subjacentes que perpetuam o sintoma,<sup>13</sup> os tratamentos não farmacológicos têm prioridade. Em muitas pessoas, a falta de ar é gerida com sucesso através de serviços de reabilitação que incorporam treino físico, educação e intervenções de mudança de comportamento.<sup>14,15</sup> A reabilitação pulmonar, por exemplo, melhora o estado funcional e a qualidade de vida e é a base dos melhores padrões de cuidados para a falta de ar.<sup>14</sup> No entanto, existem problemas com o encaminhamento, aceitação e conclusão do atingimento do limite de resolução, parti-

cularmente para pessoas com doença mais avançada e com elevados níveis de incapacidade.<sup>6 16 17</sup>

Estão a surgir serviços holísticos, projetados especificamente para os doentes com doença avançada e falta de ar crónica.<sup>18–21</sup> Estes baseiam-se geralmente em cuidados paliativos, mas com o trabalho integrado de várias especialidades e grupos profissionais. Os tratamentos são selecionados com base nas necessidades físicas, psicológicas, sociais e espirituais individuais dos doentes e das suas famílias ou cuidadores. Os estudos específicos sugerem um impacto positivo nos resultados de saúde.<sup>18–21</sup> Por exemplo, um serviço integrado de cuidados paliativos e respiratórios melhorou o controlo da falta de ar e sugeriu uma potencial vantagem na sobrevida.<sup>21</sup> *Guidelines* internacionais recentes advogam subsequentemente que a integração precoce em cuidados paliativos de pessoas que sofrem de doença crónica,<sup>22 23</sup> e falta de ar refratária e/ou angustiante pode servir como um indicador de referência apropriado, especialmente em condições não cancerosas onde o prognóstico provoca atrasos.<sup>24</sup> No entanto, a base de evidências para orientar a prática e a política é pouco compreendida.

Portanto, procuramos sintetizar as evidências disponíveis sobre serviços holísticos para a falta de ar para pessoas com doença avançada. Os nossos objetivos foram, descrever as estruturas e os componentes terapêuticos; determinar a clínica e o custo-efetividade; e compreender as experiências dos doentes e cuidadores com estes serviços.

## MÉTODOS

### Desenho e registo

Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida e relatada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)<sup>25</sup>; o protocolo foi registado prospectivamente (PROSPERO: CRD42017057508).<sup>26</sup>

### Crítérios de inclusão e exclusão

#### Participantes

Adultos com falta de ar relacionada com doença avançada, incluindo cancro (avançado localizado ou metastático), doença respiratória crónica (estádio GOLD III – IV / grau C – D), insuficiência cardíaca (estádio III – IV da New York Heart Association) ou condições neurológicas progressivas. Os estudos eram elegíveis se ≥50% dos participantes atendessem a estas definições.

#### Intervenções e comparadores

Na ausência de uma definição padrão, definimos os serviços holísticos para a falta de ar como aqueles em que os doentes estão inscritos devido à falta de ar (não ao diagnóstico); aproveitam os conhecimentos de várias especialidades e disciplinas; utilizam uma abordagem holística abrangendo intervenções não farmacológicas e farmacológicas, conforme indicado; e apoiam a autogestão. Foram excluídas as intervenções que não visavam especificamente doentes com falta de ar; ou utilizavam apenas um tratamento (por exemplo, apenas treino respiratório). A reabilitação pulmonar e os serviços específicos da doença (por exemplo, atendimento respiratório integrado) foram considerados fora do âmbito desta revisão. Foram excluídos prestadores de cuidados exclusivamente direcionados ou intervenções de cuidadores. Todos os comparadores foram considerados.

#### Outcomes

Os *outcomes* em saúde incluíram intensidade da falta de ar, domínios afetados e impactados<sup>27</sup>; ansiedade e depressão; função física; estado de saúde ou qualidade de vida; e sobrevida. Os *outcomes* de custos de interesse incluíram custos do serviço e utilização, e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs) derivados de medidas genéricas de qualidade de vida (por exemplo, EuroQol-5D). Os *outcomes* da experiência incluíram perspetivas dos doentes e dos cuidadores.

#### Desenhos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e não-ECRs, estudos observacionais e estudos qualitativos. As revisões

## Caixa 1 Estratégia de pesquisa

### Pesquisa eletrónica

Foram realizadas pesquisas nas seguintes bases de dados eletrónicas, desde o seu início até 2 de junho de 2017:

- British Nursing Index
- CINAHL
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Central Register of Controlled Trials
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
- EMBASE
- MEDLINE
- PsycINFO
- Science Citation Index Expanded

Os termos da pesquisa foram indicados pelo âmbito da literatura e por especialistas, e testados para garantir a inclusão.

Os temas dos títulos e termos do texto livre foram combinados para procurar termos referentes à população e à intervenção (o apêndice 1 suplementar *online* mostra a estratégia MEDLINE).

### Pesquisa manual

As listas de referências dos estudos selecionados e as revisões, citações, livros didáticos e materiais relevantes da área foram pesquisados, e contactamos os investigadores no ativo para os dados não publicados / literatura. Não foi imposta nenhuma restrição ao idioma ou *status* da publicação.

### Triagem

Os registos foram importados para o Endnote X756 e removidas as duplicações. Dois autores (SM, LB / MM) selecionaram títulos e resumos de acordo com a relevância, e avaliaram independentemente os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis em relação aos critérios de elegibilidade. Os desacordos foram resolvidos por discussão, e através da consulta de um terceiro autor (IH) para chegar a um consenso.

narrativas, artigos de opinião e séries de casos com menos de 5 participantes foram excluídos. A nossa estratégia de pesquisa é apresentada na Caixa 1.

### Avaliação da qualidade

Dois autores (LB, MM) avaliaram independentemente a qualidade dos estudos incluídos, utilizando o *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers* (QualSyst),<sup>28</sup> que contém listas de verificação para estudos quantitativos e qualitativos. Para os estudos com métodos mistos, foram utilizadas ambas as listas de verificação. As pontuações do QualSyst são resumidas como uma pontuação percentual de itens aplicáveis. As informações para auxiliar na avaliação da qualidade foram obtidas de artigos primários, secundários e de protocolos. Para os ECRs, também avaliamos o risco de viés utilizando a ferramenta Cochrane Collaboration.<sup>29</sup>

### Extração e análise de dados

Os dados foram extraídos por um autor (SM / LB) utilizando um formulário eletrónico pré-determinado e verificados por um segundo autor para garantir o rigor (LB / MM). Os dados foram extraídos das características do serviço (equipa; contatos; duração; intervenções; população alvo), informações do estudo (país; autores; ano; desenho) e *outcomes*.

Quando eram necessárias informações adicionais para inclusão na meta-análise, os autores foram contactados. Para dados da experiência, o texto integral (incluindo as citações) dos títulos de 'resultados' ou 'achados' de estudos qualitativos ou de métodos mistos foram importados integralmente para o *software* de dados qualitativos (NVIVO V.12).<sup>30</sup>

As características do serviço e os detalhes dos estudos associados foram colocados num quadro. As intervenções dos componentes foram colocadas num quadro e resumidas narrativamente. Os dados dos estudos controlados foram incluídos para estimar a eficácia. Os resultados foram analisados como dados contínuos, sempre que possível. As diferenças médias (DMs) entre os grupos de intervenção e o comparador foram relatadas com IC 95%. Onde os dados permitiram, a meta-análise foi realizada utilizando modelos de efeitos aleatórios e a heterogeneidade avaliada usando a estatística  $I^2$ . Em todos os casos, os estudos individuais foram representados apenas uma vez dentro de cada análise. As análises de sensibilidade excluíram estudos com alto risco de viés (pontuação <70% QualSyst) e foram removidos os *outliers* em que estava presente heterogeneidade substancial ( $I^2 > 75\%$ ).<sup>31</sup> Planeamos parcelas de funil para avaliar o viés de notificação se foram incluídos  $\geq 10$  estudos.<sup>32</sup> Os achados adicionais foram resumidos narrativamente.

Os dados qualitativos foram codificados linha por linha e os temas descritivos foram desenvolvidos abrangendo os temas ou códigos dos estudos primários. Destes, foram gerados novos temas analíticos que vão além da apresentação de dados primários.<sup>33</sup> Foi dada particular atenção às semelhanças e às diferenças entre estudos e aos casos divergentes. As várias partes interessadas (investigadores, representantes dos doentes / cuidadores, clínicos envolvidos na prestação dos cuidados) reviram a análise e a interpretação para garantir a abrangência e aumentar a validade. Os dados foram integrados ao nível da interpretação e do relatório.

## RESULTADOS

Dos 3239 registos únicos identificados e dos 56 textos completos selecionados, foram elegíveis para inclusão 37 artigos (figura 1).

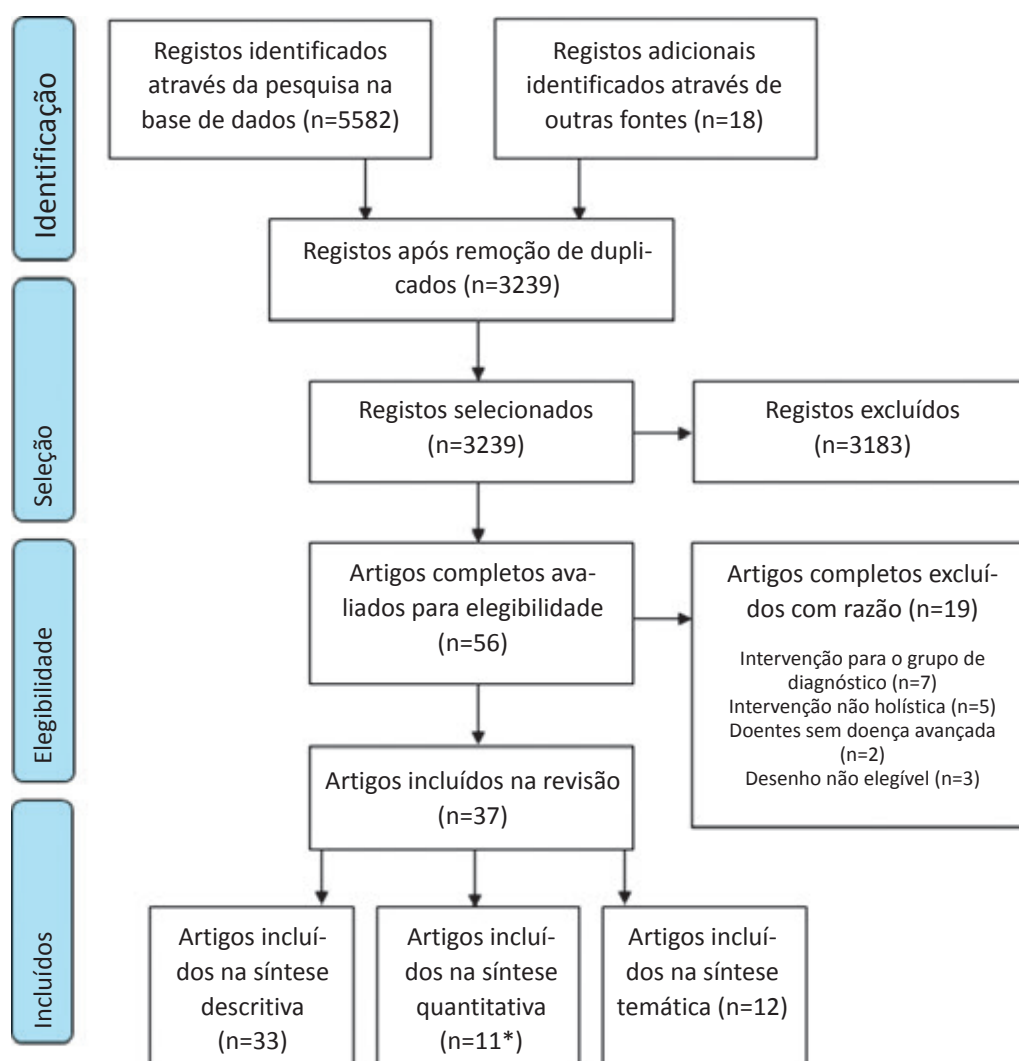
Os artigos foram publicados no período de 1996-2017 (27 desde 2010) e relacionados com 18 serviços holísticos para a falta de ar, separados: 12 no Reino Unido, 3 no Canadá e 1 na Austrália, Alemanha e Hong Kong.

### Características do serviço

Foram incluídos na síntese descritiva trinta e três artigos (quadros 1 e 2). A maioria dos cuidados (12 de 18) foi administrada a pessoas com cancro avançado e utilizaram uma mistura de contactos presenciais e por telefone (mediana 4-6, faixa de 1 a 12) e foram de curto prazo, geralmente durante 4 a 6 semanas (intervalo de 1 a 12; quadro 1). Os prestadores dos cuidados incluíam médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, com o envolvimento de cuidados paliativos, cuidados respiratórios e oncológicos. Os serviços utilizaram uma ampla gama de intervenções (quadro 2), mais comumente técnicas de respiração, apoio psicológico e técnicas de relaxamento. Uma minoria ( $\leq 2$  em 18) incluiu acupressão / estimulação nervosa eléctrica transcutânea, aconselhamento sobre higiene do sono, apoio espiritual ou intervenções para a cessação tabágica.

### Efetividade dos serviços holísticos para a falta de ar

Doze estudos (11 ECRs<sup>18-21 34-40</sup> e 1 desenho quasi-experimental<sup>37</sup>) referentes a sete serviços foram incluídos na síntese quantitativa (quadro 1). Destes, cinco foram concebidos como estudos piloto / de viabilidade<sup>18 36 38 39</sup> e sete como estudos de efetividade.<sup>19-21 34-36 40</sup> Nove estudos compararam os serviços aos cuidados habituais; num estudo<sup>18</sup>, o grupo de controlo foi encorajado a falar livremente sobre a falta de ar e a doença, mas não disponibilizou formação ou aconselhamento, e dois estudos compararam um contacto *versus* três contactos num serviço.<sup>39 40</sup>



\*1 artigo reportava resultados de dois estudos

**Figura 1** Relatório de Itens Preferidos para Revisões Sistemáticas e Diagrama de Fluxo de Meta-Análises.

### Descrição do Serviço

| Quadro 1 Continuação                 |             |                                     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                 |                   |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
|--------------------------------------|-------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|----------------------|---|---------------|
| Descrição do Serviço                 |             |                                     | Estudos incluídos na síntese quantitativa e temática                                                                                                                            |                                                                                 |                   |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| Serviço                              | País        | Condições                           | Especialidade / pessoal                                                                                                                                                         | Contactos                                                                       | Duração (semanas) | Dados de efetividade                                                                 |                                                  |                | Dados da experiência |   |               |
|                                      |             |                                     |                                                                                                                                                                                 |                                                                                 |                   | Autor (ano)                                                                          | Desenho                                          | N              | Qualidade (%)        | N | Qualidade (%) |
| Kadhuik <i>et al</i> <sup>69</sup>   | Canadá      | Cancro do pulmão                    | Médico<br>Enfermeira<br>Terapeuta ocupacional<br>Terapeuta respiratório<br>Assistente social<br>Em conjunto com cuidados de especialistas em oncologia e em cuidados paliativos | Vistas clínicas conforme necessário                                             |                   |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| McMahon <i>et al</i> <sup>70</sup>   | Irlanda     | Fibrose pulmonar idiopática ou DPOC | Enfermagem avançada guiada pela prática<br>Fisioterapeuta<br>Terapeuta ocupacional                                                                                              |                                                                                 | 4-6               |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| Pearce <i>et al</i> <sup>35</sup>    | Reino Unido | DPOC                                | Enfermeira da DPOC<br>Fisioterapia<br>Terapia ocupacional                                                                                                                       | 4 visitas clínicas                                                              |                   | Pearce <i>et al</i> (2006) <sup>35</sup>                                             | ECR                                              | 51             | 54                   | - | -             |
| Schunk <i>et al</i> <sup>69,71</sup> | Alemanha    | Cancro e não-cancro                 | Consultores em cuidados paliativos<br>Médicos da área respiratória<br>Fisioterapeutas<br>Acesso a psicólogos, assistentes sociais e enfermeiros                                 | 2 visitas clínicas<br>4 visitas domiciliares<br>Telefonemas conforme necessário | 6                 |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| Scullion <i>et al</i> <sup>72</sup>  | Reino Unido | Cancro do pulmão                    | Oncologia (enfermeira)<br>Fisioterapia<br>Terapia ocupacional<br>Nutricionista                                                                                                  | 4 sessões em grupo                                                              | 4                 |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| Ung <i>et al</i> <sup>73</sup>       | Canadá      | Cancro do pulmão                    | Equipa multidisciplinar, incluindo um "clinical champion", adaptado pelos serviços locais.                                                                                      | Metodologia precisa pelos centros individuais de cancro                         |                   |                                                                                      |                                                  |                |                      |   |               |
| Yates <i>et al</i> <sup>36,37</sup>  | Austrália   | Cancro do pulmão                    | Liderado pela enfermeira<br>Baseado no modelo integrado de dispneia da Corner                                                                                                   | 4 presenciais ou telefone                                                       | 4                 | Yates <i>et al</i> * (2007) <sup>37</sup>                                            | Quasi-experimental (piloto) e ECR (piloto) e ECR | 30 e 57<br>144 | 35-46<br>69          | - | -             |
| Yorke <i>et al</i> <sup>68</sup>     | Reino Unido | Cancro do pulmão                    | Enfermeiros especialistas<br>Fisioterapeutas<br>Terapeutas complementares                                                                                                       | 2 presenciais<br>1 chamada telefónica                                           | 4                 | Yates <i>et al</i> * (2011) <sup>36</sup><br>Yorke <i>et al</i> (2015) <sup>68</sup> | ECR<br>ECR (Viabilidade)                         | 71             | 92                   | - | -             |

\* Apenas resumo.

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; ECR, ensaio clínico randomizado controlado.

As avaliações da qualidade foram concluídas para os estudos que forneceram dados para a síntese quantitativa ou temática.

## Quadro 2 Componentes do serviço

| Intervenção                                   | n  | Serviços*                              |
|-----------------------------------------------|----|----------------------------------------|
| Informação e educação                         |    |                                        |
| Educação / aconselhamento                     | 9  | 18 20 21 38 49 57 58 69 73             |
| Aconselhamento nutricional / apoio            | 3  | 20 58 72                               |
| Higiene do sono                               | 2  | 20 66                                  |
| Aconselhamento para cessação tabágica / apoio | 1  | 20                                     |
| Informação escrita                            | 4  | 20 21 49 58                            |
| Apoio psicossocial                            |    |                                        |
| Cuidador / apoio familiar                     | 5  | 18 20 21 49 73                         |
| Apoio psicológico                             | 12 | 18 20 21 35 37 46 79 58 59 69 72 73    |
| Apoio social                                  | 7  | 18 20 21 35 37 49 58                   |
| Apoio espiritual                              | 1  | 21                                     |
| Estratégias de autogestão                     |    |                                        |
| Técnicas de respiração                        | 14 | 18 20 21 35 37 38 40 46 49 57 59 66 70 |
| Urgência / Planeamento de crise               | 3  | 20 21 49                               |
| Planos de exercício                           | 5  | 20 21 49 58 61                         |
| Ventilador de mão / spray de água             | 5  | 20 21 49 58 59                         |
| Definição de metas                            | 4  | 18 20 49 59                            |
| Ritmo                                         | 8  | 20 21 40 46 49 58 59 72                |
| Posicionamento                                | 4  | 20 21 49 58                            |
| Técnicas de relaxamento / acalmar             | 11 | 18 20 21 35 40 46 49 58 57 70 72       |
| Outras intervenções                           |    |                                        |
| Accupressure / TENS                           | 2  | 38 61                                  |
| Ajudas ocupacionais                           | 5  | 20 21 49 58 61                         |
| Revisão farmacológica                         | 4  | 20 21 66 70                            |

\* Uma citação por serviço.

TENS, estimulação nervosa elétrica transcutânea.

Nove estudos incluíram apenas doentes com cancro,<sup>18 19 34 36-40</sup> dois incluíram apenas doentes com doença não maligna<sup>20</sup> ou DPOC<sup>35</sup> e um estudo incluiu doentes com qualquer doença avançada.<sup>21</sup> No total, foram recrutados 979 doentes (faixa de 22<sup>39</sup> a 156<sup>40</sup>), incluindo 757 (77,3%) com cancro avançado e 180 (18,4%) com DPOC avançada. Os restantes participantes (4,3%) tinham outras doenças não malignas, incluindo doença pulmonar intersticial ou insuficiência cardíaca. Foi medida uma ampla variedade de resultados (quadro suplementar online S1). As medidas mais comuns foram a intensidade da falta de ar (10 estudos), desconforto devido à falta de ar (10 estudos) e ansiedade e depressão (9 estudos). Os valores da intensidade da falta de ar variaram por tipo (média / melhor / pior), contexto (em repouso / em esforço) e tempo (atual / após 24 horas / semana passada).

As pontuações da avaliação da qualidade variaram entre 35% e 100% (mediana de 90,4%; quadro suplementar online S2). As pontuações mais baixas foram para os estudos em que apenas estava disponível um resumo.<sup>35-37</sup> Devido à natureza da intervenção que proíbe a ocultação para o doente e prioriza os resultados autoavaliados, todos os estudos foram considerados com risco de viés de detecção e a maioria corre o risco de viés de desempenho (Figura 2). Apenas três estudos relataram ocultação para os investigadores.<sup>19-21</sup>

## Intensidade da falta de ar

Dez estudos<sup>18 21 34-40</sup> avaliaram a gravidade da falta de ar utilizando uma ou mais das seguintes medidas: escala visual analógica (EVA), Escala de Classificação Numérica (ECN) ou pontuações de Borg (para detalhes consultar quadro suplementar online S3). Para ‘melhor falta de ar’, dois estudos utilizando a EVA encontraram uma maior melhoria em comparação com o controlo (diferenças na variação da mediana 5,7,  $p = 0,0334$  e 1,0,  $p = 0,02$ )<sup>18</sup> e três estudos com medições não especificadas encontraram um efeito de intervenção significativo ( $F [2, 44] = 5,30$ ,  $p = 0,009$ )<sup>37</sup> ou nenhuma diferença (dados não relatados).<sup>36 37</sup> Para ‘pior falta de ar’, um estudo utilizando a EVA encontrou maior melhoria em comparação com o controlo (diferença na variação da mediana 3,5,  $p = 0,05$ ),<sup>18</sup> enquanto que não foram encontradas diferenças significativas em dois estudos que utilizaram a ECN (DM -0,35, IC 95% -1,71-1,01,  $p = 0,6121$ ; DM 0,41, IC 95% -0,86-1,67,  $p = 0,53$ ),<sup>38</sup> num estudo utilizando a EVA (diferença na variação da mediana 3,8,  $p = 0,14$ )<sup>34</sup> e num com uma medição não especificada (dados não relatados).<sup>36</sup> Para ‘falta

|                                     | Geração de sequência aleatória (viés de seleção) | Alocação de ocultação (viés de seleção) | Ocultação para os participantes e pessoal (viés de desempenho) | Ocultação da avaliação de <i>outcomes</i> (viés de detecção) | <i>Outcome</i> com dados incompletos (viés de atrito) | Reporte seletivo (viés de reporte) | Outros vieses |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Barton <i>et al.</i> 2010           | +                                                | +                                       | -                                                              | -                                                            | +                                                     | +                                  | +             |
| Bredin <i>et al.</i> 1999           | ?                                                | +                                       | ?                                                              | -                                                            | ?                                                     | +                                  | +             |
| Corner <i>et al.</i> 1996           | ?                                                | ?                                       | ?                                                              | -                                                            | -                                                     | +                                  | +             |
| Farquhar <i>et al.</i> 2014         | +                                                | +                                       | ?                                                              | -                                                            | -                                                     | +                                  | +             |
| Farquhar <i>et al.</i> 2016         | +                                                | +                                       | ?                                                              | -                                                            | +                                                     | +                                  | +             |
| Higgison <i>et al.</i> 2014         | +                                                | +                                       | ?                                                              | -                                                            | +                                                     | +                                  | +             |
| Jonhson <i>et al.</i> 2015          | +                                                | +                                       | -                                                              | -                                                            | +                                                     | +                                  | +             |
| Pearce <i>et al.</i> 2006           | ?                                                | ?                                       | ?                                                              | -                                                            | ?                                                     | ?                                  | ?             |
| Yates <i>et al.</i> 2007 (Ensaio 1) | -                                                | -                                       | ?                                                              | -                                                            | ?                                                     | +                                  | ?             |
| Yates <i>et al.</i> 2007 (Ensaio 2) | ?                                                | ?                                       | ?                                                              | -                                                            | ?                                                     | +                                  | ?             |
| Yates <i>et al.</i> 2011            | ?                                                | ?                                       | ?                                                              | -                                                            | ?                                                     | +                                  | ?             |
| Yates <i>et al.</i> 2015            | +                                                | +                                       | -                                                              | -                                                            | -                                                     | +                                  | +             |

Figura 2 Resumo do risco de viés.

de ar média, um estudo utilizando uma medição não especificada encontrou uma maior melhoria em comparação com o controlo (diferença na variação da média 1,2,<sup>36</sup> e dois estudos utilizando a ECN não encontraram melhorias (DM -0,33, IC 95% -1,28 a 0,62,  $p = 0,4921$ ; DM 0,65, IC 95% -0,49 a 1,80,  $p = 0,26$ ).<sup>38</sup> Um estudo utilizando a ECN não encontrou nenhum efeito na falta de ar em esforço (DM -0,73 IC 95% -1,69 a 0,22,  $p = 0,13$ ),<sup>21</sup> e num estudo utilizando pontuações da escala de Borg da falta de ar em repouso e em esforço, não houve diferença entre os grupos (dados não relatados).<sup>35</sup> De acordo com os resultados do estudo de viabilidade,<sup>39</sup> um estudo, comparando um contacto *versus* três contactos do serviço, não encontrou diferença significativa na ECN para a pior falta de ar (MD 0,2, IC 95% -2,31 a 2,97,  $p = 0,83$ ) ou para a falta de ar média (DM 0,3, IC 95% -2,00 a 2,62,  $p = 0,79$ ).<sup>40</sup>

## Efeito da falta de ar

Dez estudos<sup>18-20 34 36-40</sup> avaliaram o “sofrimento devido a falta de ar” utilizando a EVA (variação de 0 a 100, superior=pior) ou a ECN (variação de 0 a 10, superior=pior), sendo dois o resultado primário pré-especificado.<sup>19 20</sup> Em oito estudos comparando os serviços para a falta de ar com os cuidados habituais, os dados de cinco<sup>18-20 34 38</sup> foram agrupados numa meta-análise ( $n = 324$ , figura 3A). Três estudos<sup>36 37</sup> não relataram diferença significativa, mas não puderam ser incluídos,

pois os dados não foram relatados. A meta-análise desses estudos, que reportavam dados, mostrou uma dificuldade significativamente menor na ECN após a intervenção em comparação com o controlo (DM -2,30, IC 95% -4,43 a -0,16,  $p = 0,03$ ). Uma análise de sensibilidade excluindo dois estudos *outliers*<sup>18,34</sup> resultou numa estimativa pontual reduzida do efeito e numa diferença não significativa (DM -0,29, IC 95% -1,00 a 0,43,  $p = 0,43$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Um estudo de viabilidade<sup>39</sup> e um ensaio randomizado<sup>40</sup> que testaram as variações do serviço, não encontraram diferença em “lidar com a falta de ar” na ECN (DM -1,7, IC 95% -4,27 a 0,90,  $p = 0,20$ )<sup>40</sup> e ansiedade significativamente maior devido à falta de ar após três sessões *versus* uma sessão na ECN (DM 3,9, IC 95% 0,98 a 6,91,  $p = 0,01$ ).<sup>40</sup>

Quatro estudos<sup>19-21,35</sup> avaliaram o “controlo da falta de ar utilizando o Questionário sobre Doenças Crónicas Respiratórias; dois como *outcome* primário.<sup>21,35</sup> Uma meta-análise desses dados ( $n = 259$ , figura 3B) mostrou um aumento estatisticamente não significativo no domínio (faixa 1-7, maior=melhor) favorecendo a intervenção (DM 0,23, IC 95% -0,10 a 0,55,  $p = 0,17$ ). Uma análise de sensibilidade excluindo um estudo<sup>35</sup> considerado com elevado risco de viés aumentou a estimativa pontual do efeito (DM 0,30, IC 95% -0,06 a 0,66,  $p = 0,11$ ). Um estudo encontrou pontuações de domínio significativamente menores após três contactos em comparação com um contato do serviço (DM -0,6, IC 95% -1,06 a -0,11,  $p = 0,02$ ).<sup>40</sup>

Um outro estudo encontrou melhores pontuações de dispneia-12 (intervalo 0-36; maior=pior) após intervenção em comparação com o controlo (DM 5,19, IC 95% 0,62 a 9,75,  $p = 0,026$ ).<sup>38</sup>

#### Outcomes psicológicos

Sete estudos avaliaram a ansiedade e depressão utilizando a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (EHAD).<sup>18-21,34,36,38</sup> Os dados destes sete estudos ( $n = 552$ , figura 3C) mostraram uma redução estatisticamente não significativa nos valores de ansiedade (faixa 0-21; maior=pior) favorecendo a intervenção (DM -1,59, IC 95% -3,22 a 0,05,  $p = 0,06$ ). A análise de sensibilidade, excluindo um estudo<sup>36</sup> considerado de elevado risco de viés, aumentou a estimativa pontual (-1,85, IC 95% -3,76 a 0,06,  $p = 0,06$ ). A análise de sensibilidade que removeu um estudo discrepante<sup>34</sup> resultou numa estimativa pontual reduzida, mas numa diferença de grupo estatisticamente significativa (DM -0,66, -1,23 a -0,10,  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Não foram encontradas diferenças estatísticas na ansiedade ao comparar entre um e três contactos.<sup>39,40</sup>

Para a depressão, um estudo<sup>37</sup> que não relatou nenhuma diferença entre os grupos não pôde ser incluído na meta-análise, pois os dados não foram disponibilizados. A meta-análise usando os seis estudos restantes ( $n = 408$ , figura 3D) mostrou redução na pontuação da depressão (intervalo 0-21, maior=pior) favorecendo a intervenção (DM -1,67, IC 95% -2,52 a -0,81,  $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatística na depressão quando comparados entre um e três contactos.<sup>39,40</sup>

Três outros estudos não relataram diferenças significativas entre os grupos de intervenção e os de controlo relativamente a “sintomas psicológicos”; dois utilizaram uma medição não especificada (dados não relatados)<sup>36,37</sup> e um utilizou a Lista de Sintomas de Rotterdam (variação entre 7 e 28, maior=pior; diferença na variação da mediana -8,  $p = 0,21$ ).<sup>34</sup> Um estudo que comparou uma sessão *versus* três sessões, não encontrou diferença significativa nas pontuações de emoção no CRQ (DM -0,09, IC 95% -0,54 a 0,36,  $p = 0,69$ ).<sup>40</sup>

#### Função física, estado de saúde e sobrevida

Cinco estudos<sup>18-21,34</sup> avaliaram a função física. Dois estudos encontraram maiores melhorias após a intervenção em comparação com o controlo utilizando a Escala de Capacidade Funcional (intervalo 0-14; maior=melhor; DM para a variação 1,25,  $p < 0,02$ )<sup>18</sup> e na Escala de Desempenho da OMS (faixa 0-5, maior=pior; diferença na variação da mediana -2,  $p = 0,02$ ).<sup>34</sup> respetivamente. Três estudos não observaram diferença nos *outcomes* funcionais entre os grupos avaliados utilizando tanto a *London Chest Activities of Daily Living Scale*<sup>21</sup> (DM -5, IC 95% -12,22 a 1,02,  $p = 0,10$ ) ou número de vezes que o doente relatou ter saído de casa<sup>19,20</sup> (dados não relatados).

Sete estudos<sup>19-21,34,35,38,40</sup> incluíram uma medição do estado de saúde ou da qualidade de vida. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no controlo da dispneia no CRQ<sup>19-21,35</sup> (incluindo a comparação entre uma e três sessões<sup>40</sup>) ou na pontuação total,<sup>21</sup> índice EuroQol-5D ou na EVA,<sup>21,38</sup> e no domínio da qualidade de vida na *Rotterdam Symptom Scale*.<sup>34</sup> Devido a medições heterogêneas, mudança nas pontuações de referência e pós-intervenção e a casos de dados não distribuídos normalmente, decidimos ir contra a meta-análise para estes *outcomes*.

Dois estudos relataram dados de sobrevida.<sup>21,34</sup> Verificou-se uma diferença significativa na sobrevida (pontuação de Wilcoxon generalizada de 3,9,  $p = 0,048$ ) a favor da intervenção.<sup>21</sup> A análise do subgrupo constatou que a diferença era motivada pelos participantes com diagnósticos não oncológicos. O restante estudo, envolvendo apenas doentes com cancro, não encontrou diferença na sobrevida entre os grupos (dados não relatados).<sup>34</sup>

#### Avaliação económica

Um serviço não aumentou os custos com os cuidados formais em comparação com os cuidados habituais (média (DP) £ 2911 (£ 2729) *vs* £ 3709 (£ 4484); ganho incremental de QALY 0,092 (IC 95% -0,23 a 0,04)). Outro serviço<sup>19,20</sup> foi mais custo-efetivo do que o cuidado habitual para doentes com cancro (custo total £ 354 mais baixo (IC 95% £ 1020 a £ 246); ganho incremental de QALY foi 0,0002 (IC 95% -0,001 a 0,002)),<sup>19</sup> mas não para a situações que não-cancro (custo total £ 799 mais elevado (IC 95% £ 237 a £ 1904); ganho de 0,003 QALY (IC 95% -0,001 a 0,007)).<sup>20</sup> Um terceiro serviço que incluiu doentes com cancro encontrou uma redução não significativa nos QALYs após três sessões em comparação com uma sessão (DM -0,006 (IC95% -0,018 a 0,006)).

#### Experiências dos serviços holísticos para a falta de ar

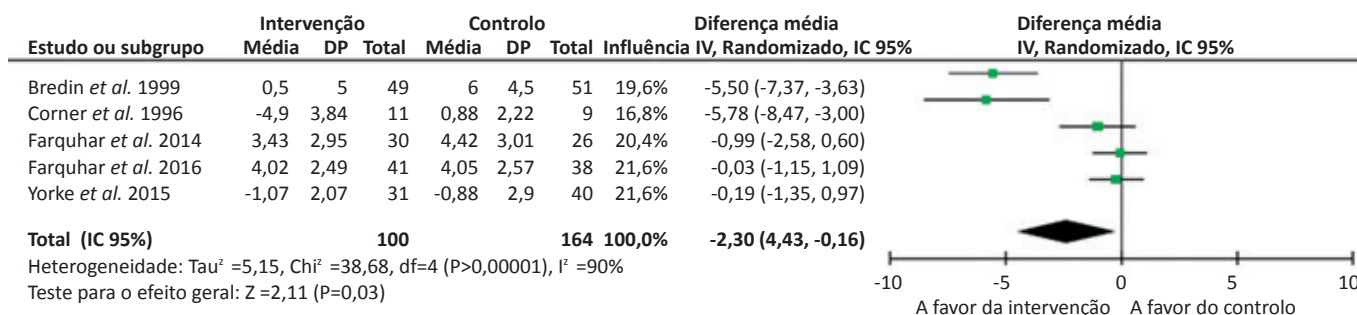
Doze artigos<sup>18-21,41-48</sup> que relataram dados da experiência de cinco serviços separados foram incluídos na síntese qualitativa (quadro 1). Estes incluíram seis métodos mistos<sup>18-21,43,46,47</sup> e cinco estudos qualitativos.<sup>41,42,44,45,48</sup> A maioria dos dados foi de entrevistas com doentes e/ou cuidadores<sup>18-21,41-45,48</sup>; um usava as notas dos terapeutas,<sup>46</sup> e um usava as respostas de texto livre de um inquérito por via postal.<sup>47</sup> Os dados representavam as opiniões de 167 doentes (53,9% com cancro) e cerca de 49 cuidadores. As pontuações da avaliação de qualidade variaram entre 40% e 85% (mediana de 70%; quadro suplementar *online* S4). As limitações comuns incluem falta de reflexividade, a não utilização de procedimentos de verificação para estabelecer credibilidade e relato pouco claro dos métodos analíticos.

Foram identificados três temas: características valorizadas, resultados percebidos e desafios aos serviços.

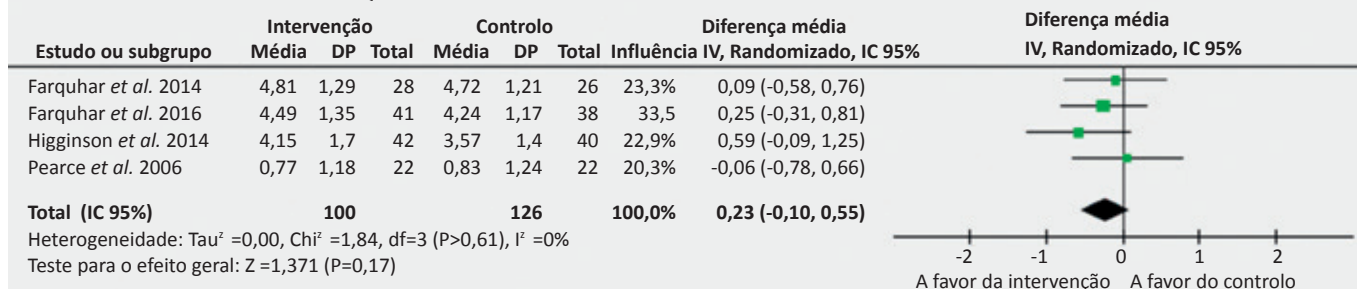
Os doentes valorizavam a educação e a partilha de informações incluídos nos serviços, particularmente para ajudá-los a entender a falta de ar, legitimar os tratamentos que estavam a ser sugeridos e fornecer recursos para consulta em crises futuras (Quadro 2). Os tratamentos per si (técnicas de respiração, estimulação, posicionamento, relaxamento, ventilador de mão) foram elogiados pela sua simplicidade, portabilidade e efetividade percebida. O apoio psicossocial recebido através dos serviços foi altamente valorizado, proporcionando oportunidades para que as experiências dos participantes sejam ouvidas e reconhecidas, recebam apoio e confiança, e discutam problemas para além da falta de ar. Os participantes apreciaram o envolvimento dos cuidadores, tanto para apoiá-los como indivíduos e nos cuidados ao doente. Surpreendentemente, os destinatários fizeram comentários sobre as qualidades do pessoal que presta serviços, que consideraram especialistas não apenas no controlo da falta de ar, mas no cuidado centrado na pessoa e no tratamento dos participantes com respeito e dignidade.

De acordo com os achados quantitativos, os resultados percebidos foram principalmente psicológicos, incluindo maior compreensão e autoeficácia, e sensação de maior “controlo”, menos isolamento, ou menos ansiedade (Quadro 2). Alguns destinatários também relataram sentir maior facilidade de respiração e mais controlada. Outros achavam que a sensação de falta de ar era imutável, mas a sua reação

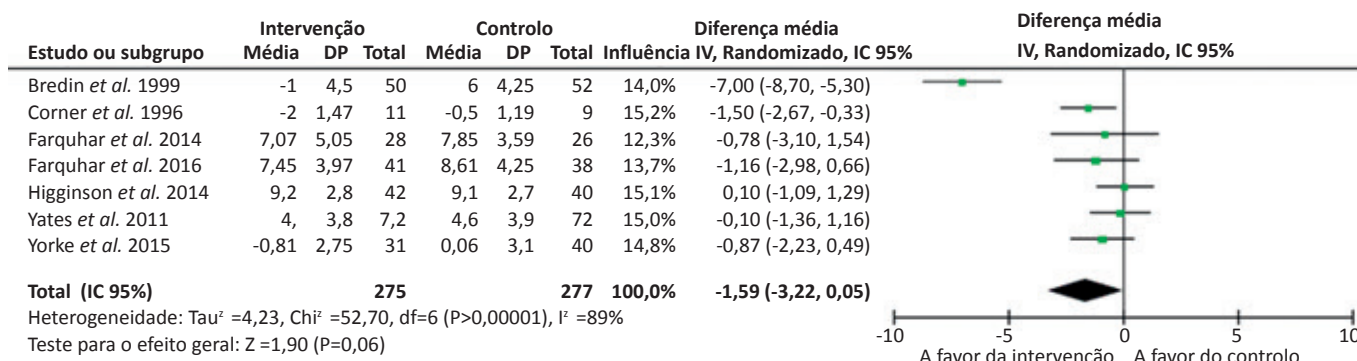
## 3.1 Ansiedade devido a falta de ar na ECN



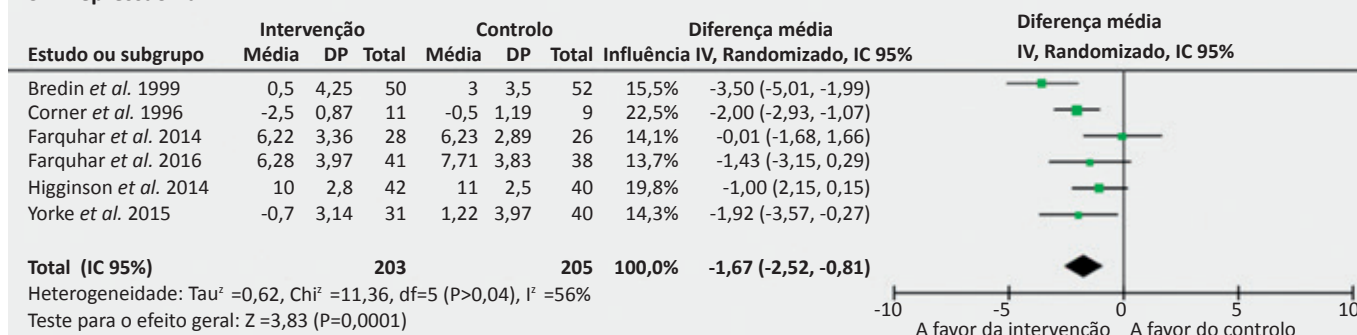
## 3.2 Domínio da falta de ar no CRQ



## 3.3 Ansiedade na EHAD



## 3.4 Depressão na EHAD



**Figura 3** Meta-análises. EHAD, Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; ECN, escala de classificação numérica.

tinha mudado. Os participantes relataram ser mais capazes de manter e/ou aumentar a sua atividade diária e de se autogerir com sucesso.

Foram identificados dois potenciais desafios para os serviços (Caixa 2). Primeiro, os relatos dos entrevistados mostraram a importância da motivação para se autogerir no sucesso das intervenções, mas ser difícil se os benefícios não forem alcançados rapidamente. Em segundo lugar, alguns participantes tinham baixas expectativas quanto aos cuidados ou tratamentos oferecidos, o que às vezes resultava em relutância em participar.

## DISCUSSÃO

Esta revisão sintetizou evidências quantitativas e qualitativas para fornecer uma compreensão detalhada dos serviços holísticos para pessoas com doença avançada e falta de ar que persiste apesar do tratamento ideal da doença subjacente. Apesar da grande variação

entre os modelos de serviços de saúde, encontramos evidências que sugerem um efeito no domínio afetivo da falta de ar e nos resultados psicológicos da ansiedade e da depressão. Os serviços foram altamente valorizados pelos doentes e cuidadores, que apreciavam a educação para ajudá-los a entender a falta de ar, a provisão de intervenções úteis de autogestão e a prestação de cuidados especializados e dignos que se centravam na pessoa. Não houve, contudo, nenhum efeito sobre o estado geral de saúde ou na qualidade de vida, utilizando variadas medições genéricas, e houve evidência mista em torno de qualquer efeito sobre a função física.

De acordo com o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática neste campo; uma revisão narrativa recente descreveu algumas características de serviços comuns, mas focou-se num serviço emergente em Munique que contribuiu para os nossos dados.<sup>49</sup> O viés do efeito em relação aos resultados de saúde psicológica é concor-

## Caixa 2 Exemplos de citações para temas derivados da síntese qualitativa

### Características valorizadas do serviço

- ▶ Educação e partilha de informações: ‘Quando estou com problemas, volto a ler para ver se estou a fazer tudo certo. Eu acho muito útil.’ (Man, ILD)<sup>21</sup>
- ▶ Interesse e prestadores de serviços especializados: ‘Quer tomar um chá [...] é apenas ser humano perante uma situação. Mas este ambiente faz quem somos: você está no lugar certo, sabe. Não está a tentar adivinhar, [...]. Vai tirar o melhor dos seus pensamentos.’ (P01043, homem com DPOC)<sup>45</sup>
- ▶ Envolvendo os cuidadores: ‘Sabendo agora que ele não vai morrer numa dessas situações, certamente ajudou-me, e certamente ajudou-me a perceber isso, sabe, provavelmente posso ajudá-lo a acalmar-se. Então, sim, como cuidador, acho que foi uma ajuda.’ (038t3c)<sup>20</sup>
- ▶ Apoio psicológico: ‘Eu pude discutir os meus sentimentos, que não falo com a família para não os preocupar’ (mulher de 69 anos com DPOC)<sup>47</sup>
- ▶ Ferramentas simples, portáteis e efetivas: ‘Colocar a minha mão na minha barriga... puff puff... e fazer isso, sabe, é realmente incrível, parece tão patético quando diz alguma coisa... É simples, não é uma coisa que se pensa fazer.’ (530t3pc)<sup>19</sup>

### Resultados percecionados

#### Stresse afetivo

- ▶ Maior autoeficácia: ‘Eles estavam a aumentar a atividade e os níveis funcionais utilizando técnicas de respiração e a explorar a confiança que estas lhes davam.’ (Comentários do investigador)<sup>18</sup>
- ▶ Sentir-se ‘no controlo’: ‘O melhor é que, como eu disse, é poder controlar a respiração, se tiver um mau momento, posso sair dele’ (Man, ILD).
- ▶ Sentindo-se menos isolado: ‘Nos momentos em se que está triste e solitário, é importante ter alguém para dar apoio.’ (04M)<sup>48</sup>
- ▶ Maior compreensão: ‘Fiquei contente por compreenderem as minhas queixas... e estão a fazer alguma coisa a este respeito.’ (P04)<sup>41</sup>
- ▶ Diminuição da ansiedade: ‘Aprender a relaxar e não ficar tão stressado, quero dizer que ainda sinto ansiedade de vez em quando, quando realmente não me controlo [...], mas na maioria das vezes eu lido facilmente com a situação’ (Doente com cancro)<sup>44</sup>

#### Experiência sensorial-perceptiva

- ▶ Impacto percecionado sobre como é sentir a respiração: ‘Ele ajudou-me a aprender a relaxar, aprender a respirar de uma maneira mais controlada.’ (Homem de 54 anos com DPOC)<sup>47</sup>

#### Impacto ou peso dos sintomas

- ▶ Melhoria das atividades diárias: ‘Subiu e desceu [as escadas] com muito pouco aumento da frequência respiratória. Pôs os braços à volta do meu pescoço e disse: “Nunca pensei que seria capaz de fazer isso de novo”.’ (Comentário da equipa 11)<sup>46</sup>
- ▶ Maior autogestão: ‘Eu entrava em pânico quando ficava sem folego, mas agora sento-me, uso o meu ventilador, molho a cara, leio o meu poema sobre a falta de ar e acalmo-me’ (Mulher com DPOC)<sup>21</sup>

### Desafios para os serviços

- ▶ Motivação: ‘Ela deu-me uma turbina e disse-me para, sabe, colocar ... e depois soprar. Eu tentei fazê-lo, mas fiquei sem fôlego. Eu desisto.’ (Caso 013)<sup>43</sup>
- ▶ Expectativas: ‘Esperava que alguma coisa me ajudasse, mas... não vi como é que alguma coisa me ia ajudar a melhorar.’ (03M)<sup>48</sup>

## Caixa 3 Composição típica de um serviço holístico para a falta de ar

### Destinatários

- ▶ Pessoas com doença avançada e falta de ar crónica, apesar do tratamento ideal da doença, e dos seus prestadores de cuidados informais

### Filosofia

- ▶ Otimizando a capacidade da pessoa de viver com, e de autogestão, da falta de ar, com foco na pessoa em vez da doença

### Equipa

- ▶ Equipa multidisciplinar de especialistas em falta de ar e em tratamento com dignidade

### Ambiente

- ▶ Mistura de apoio presencial em clínicas e / ou em casa e apoio telefónico

### Intervenções

- ▶ Informação e educação, apoio psicológico, estratégias de autogestão e outras intervenções apropriadas

dante com o foco primário destes serviços para apoiar a convivência com a falta de ar em vez de a eliminar. O efeito sobre a depressão, que, em alguns casos, impediu o seu aparecimento durante os cuidados habituais, pode ter sido atingido por meio de gestão especializada da falta de ar e dos sintomas concomitantes, mas também pelos cuidados holísticos administrados que priorizavam a escuta ativa e que colocavam a pessoa primeiro, antes da doença. A dimensão dos efeitos observados (estimativas pontuais: angustia: -0,57, domínio: 0,18, ansiedade -0,45, depressão: -0,55) é maior do que a alcançada com as terapias psicológicas, programas de autogestão e mais comparáveis à reabilitação pulmonar,<sup>50,51</sup> apesar da diferente abordagem de intervenção. Embora tenham sido identificados poucos efeitos mensuráveis para a função física e para a qualidade de vida, consideramos importante reconhecer os dados qualitativos que capturaram a vontade dos participantes de expandir horizontes, incluindo a capacidade de manter atividades e tarefas diárias. Pode ser difícil de capturar a natureza diversificada das melhorias relatadas pelo doente na função física, utilizando medições padronizadas, e as medições individualizadas (por exemplo, escalonamento das metas atingidas<sup>52</sup>) poderiam ter mais utilidade neste cenário.

Intencionalmente não fizemos nenhuma tentativa de comparar com a reabilitação pulmonar, embora na doença respiratória crónica a interface entre os dois modelos de serviço deva ser endereçada. Não vemos, em nenhum aspeto, os serviços holísticos para a falta de ar como um substituto para a reabilitação pulmonar, que é uma intervenção altamente efetiva e subutilizada.<sup>14</sup> Estes serviços podem, entretanto, agir como um próximo passo para as pessoas que permanecem altamente sintomáticas apesar de completarem a reabilitação pulmonar, como uma ponte para as pessoas limitadas pela falta de ar crónica, mas que declinam a reabilitação pulmonar (que pode incluir pessoas pós-admissão por uma agudização) e/ou como adjuvante para doentes cujas metas estão relacionadas com a saúde psicossocial. A disponibilização de reabilitação pulmonar domiciliária supera alguns problemas com transporte e melhora o alcance.<sup>53,54</sup> No entanto, os serviços holísticos para a falta de ar podem fornecer uma oportunidade adicional para ganhos de saúde em pessoas incapazes de completar programas com uma componente importante de exercício, particularmente onde a falta de ar limita o exercício com uma intensidade associada a uma resposta ao treino.<sup>6,16,55</sup> A inclusão de cuidados paliativos também pode ser útil para esta população, que apresenta sintomas físicos e psicológicos angustiantes, com uma compreensão muitas vezes limitada da sua doença, e que raramente discute os problemas de fim de vida nos cuidados clínicos de rotina.<sup>24</sup> Embora as *guidelines* internacionais defendam a integração precoce dos cuidados paliativos nas doenças crónicas,<sup>22,23</sup> o curso imprevisível de muitas condições respiratórias, incluindo a DPOC, e a dificuldade de prever a sobrevida são barreiras para o encaminhamento e administração

oportunos de cuidados paliativos. Uma abordagem desencadeada por sintomas deve abranger mais pessoas com probabilidade de beneficiar do que as abordagens atuais baseadas no prognóstico.<sup>24</sup> Para serviços já bem alinhados com os cuidados paliativos, a adoção dos componentes terapêuticos centrais para a gestão da falta de ar na prática existente pode ser suficiente.

A heterogeneidade dos modelos dos serviços em relação ao pessoal, estrutura, conteúdo e populações alvo é uma descoberta importante. Embora tenham sido identificadas algumas características partilhadas (Quadro 3), é necessário mais trabalho para determinar os componentes mais eficazes e quais os destinatários que obtêm mais benefícios. Este trabalho inclui determinar a duração ideal do serviço, particularmente quando um estudo encontrou melhores *outcomes* para o sofrimento devido à falta de ar e domínio após uma sessão *versus* três (hipótese de que uma sessão aumentou a autoeficácia e reduziu os desafios logísticos de múltiplas consultas). Existe pouca literatura, mas é crescente, e podem ser esperados novos dados de serviços identificados sem resultados publicados. A utilização de medições consistentes pode permitir a meta-regressão ou a análise de respostas utilizando dados ao nível individual para identificar as características do atendimento e do doente relacionadas com melhores resultados. Uma abordagem alternativa é a utilização de experiências com escolhas distintas para identificar quais os componentes priorizados e preferidos pelos doentes e cuidadores, particularmente em contextos com recursos limitados. As descobertas informariam os futuros serviços apropriadamente, mas também a adoção das características mais efetivas nos serviços existentes. É também garantida uma maior consideração dos custos efetividade.

Os pontos fortes deste trabalho incluem um protocolo registado e uma pesquisa sistemática e abrangente em várias bases de dados, inclusive literatura não publicada, sem exclusões por ano de publicação ou idioma. A elegibilidade e a avaliação de qualidade foram conduzidas independentemente por dois autores, e várias partes interessadas (investigadores, clínicos, representantes dos destinatários dos serviços) contribuíram para a análise e interpretação desses dados. A revisão também tem algumas limitações. Primeiro, as meta-análises incluíram dados de serviços que variavam na estrutura, cuidados e destinatários. Concluímos análises de sensibilidade em resposta a qualquer heterogeneidade clínica, mas o conjunto geral de dados foi de tamanho moderado e a análise de sensibilidade comprometeu a precisão das nossas estimativas da dimensão do efeito. Estas estimativas podem estar inflacionadas em alguns casos por falta de ocultação do pessoal do estudo, e pelo efeito de decação nos grupos de controlo onde não foi implementado o desenho de acesso rápido. Além do mais, embora não tenhamos avaliado as evidências estatísticas do viés da publicação, existiam evidências claras de relatos seletivos nos casos em que os autores do estudo não forneceram os dados referentes aos resultados estatisticamente não significativos. Algumas das nossas estimativas não incluem estes dados e nestes casos é preciso ter cuidado. Houve também desafios com a utilização inconsistente e o relato pouco claro das medições dos resultados, que às vezes impediam a meta-análise (por exemplo, a intensidade da falta de ar). Para a síntese qualitativa, os dados incluídos foram retirados de estudos publicados ou resumos. Esta situação criou um nível adicional de abstração, embora também permitisse a síntese das interpretações dos autores do estudo, já que não limitávamos a extração dos dados a citações diretas. Os dados qualitativos foram predominantemente retirados de dois serviços do Reino Unido,<sup>19-21</sup> e de doentes que se envolveram totalmente com os serviços. Existe menos conhecimento sobre as experiências destes serviços internacionalmente, dos cuidadores e daqueles que abandonaram os cuidados e possivelmente possam relatar menos benefícios. Por fim, limitamos a revisão a estudos realizados com pessoas com doença avançada, o que reflete estudos importantes na base atual de evidências. Reconhecemos que o acesso ao serviço com base na gravidade da doença pode, contudo, não servir os doentes com falta de ar angustiante, mas que se encontram em estádios iniciais da doença de acordo com os marcadores tradicionais, por

exemplo, obstrução moderada do fluxo aéreo ou cancro torácico potencialmente ressecável. Como tal, defendemos o acesso a estes serviços principalmente com base na presença de falta de ar, aceitando que os dados empíricos apresentados não se estendem a alguns grupos.

Em conclusão, os serviços holísticos para a falta de ar crónica em pessoas com doença avançada demonstram efeitos positivos no sofrimento do doente devido à falta de ar e à saúde psicológica. Os serviços são heterogêneos no seu conteúdo e serviços, mas são altamente valorizados pelos doentes e familiares, que apreciam uma educação personalizada em torno da falta de ar, disponibilização de intervenções de autogestão simples e portáteis e pessoal especializado que presta cuidados dignos e centrados na pessoa. A falta de ar crónica ou angustiante pode servir como um indicador adequado para encaminhamento atempado e administração de cuidados paliativos, especialmente em condições não oncológicas onde o prognóstico causa atrasos. Os trabalhos futuros devem testar e entender as configurações mais efetivas dos serviços e como podem ser integradas nos sistemas de saúde existentes.

**Aviso de correção** Este artigo foi corrigido desde que foi publicado inicialmente *online*. Sophie Miller e Lisa Jane Brighton não eram originalmente ambas primeiras autoras.

**Agradecimentos** Os autores agradecem à equipa de representantes dos destinatários dos serviços que forneceram as suas reflexões e comentários durante a condução da revisão. Agradecemos a Margaret Ogden e Charlie Reilly pelos comentários sobre a análise qualitativa.

**Contribuidores** MM e IJG elaboraram o estudo, obtiveram financiamento e assumiram a responsabilidade geral pelo conteúdo. LJB e SM conduziram as pesquisas e extração de dados, MM, LJB, SM e IJH avaliaram a elegibilidade dos estudos, e MM e LJB avaliaram a qualidade dos estudos. MM, LJB, SM, MF e DY analisaram e interpretaram os dados. Todos os autores contribuíram para o manuscrito e aprovaram a versão final.

**Financiamento** Esta revisão foi realizada como parte de um projeto financiado por um NIHR Health Services and Delivery Research Grant (NIHR HSDR 16/02/18). MM, GW e IJH são apoiados NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care (CLAHRC) South London and Cicely Saunders International; MM é apoiado por uma NIHR Career Development Fellowship (CDF-2017-009); WM é apoiada pelo NIHR CLAHRC Northwest London, e a IJH possui um NIHR Emeritus Senior Investigator Award.

**Conflitos de interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento do doente** Não foi necessário.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisado externamente por pares.

**Declaração de partilha de dados** As solicitações de dados adicionais devem ser endereçadas ao autor correspondente.

**Acesso aberto** Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0), que permite que outros copiem, distribuam, misturem, transformem e desenvolvam este trabalho para qualquer finalidade, desde que o trabalho original seja devidamente citado, seja disponibilizado um link para a licença, e indicação das alterações que foram feitas. Ver: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## REFERÊNCIAS

- Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:58–69.
- Higginson IJ, Hart S, Silber E, et al. Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis. *J Palliat Care* 2006;22:158–65.
- Kind SN, Bone AE, Gomes B, et al. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Med* 2017;15:102.
- Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 2011;29:1151–8.
- Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J* 2017;49:160277.
- Gysels MH, Higginson IJ. The lived experience of breathlessness and its implications for care: a qualitative comparison in cancer, COPD, heart failure and MND. *BMC Palliat Care* 2011;10:15.
- Farquhar M. Carers and breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11:165–73.
- Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *J Palliat Med* 2010;13:1109–18.
- Janssen DJ, Spruit MA, Uszko-Lencer NH, et al. Symptoms, comorbidities, and health care in advanced chronic obstructive pulmonary disease or chronic heart failure. *J Palliat Med* 2011;14:735–43.
- Ekström M, Bajwah S, Bland JM, et al. One evidence base, three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax* 2018;73:88–90.
- Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011008.
- Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD007354.
- Spathis A, Booth S, Moffat C, et al. The breathing, thinking, functioning clinical model: a proposal to facilitate evidence-based breathlessness management in chronic respiratory disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017;27:27.
- McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003793.
- Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7.
- Brown TM, Hernandez AF, Bittner V, et al. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's Get With The Guidelines Program. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:515–21.
- Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax* 2016;71:988–95.
- Corner J, Plant H, A'Hern R, et al. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat Med* 1996;10:299–305.
- Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, et al. Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomised controlled trial. *BMC Med* 2014;12:194.
- Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, et al. The clinical and cost effectiveness of a Breathlessness Intervention Service for patients with advanced non-malignant disease and their informal carers: mixed findings of a mixed method randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:185.
- Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:979–87.
- Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35:96–112.
- 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.
- Maddocks M, Lovell N, Booth S, et al. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;390:988–1002.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264–9.

- 26 Maddocks M, Higginson IJ, Farquhar M, *et al.* Protocol: Holistic services for refractory breathlessness in advanced malignant and non-malignant disease. 2017. [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017057508](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017057508) (Accessed 26 Jan 2018).
- 27 Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, *et al.* An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–52.
- 28 Kmet LM, Lee RC, Cook LS. Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. 2004. <https://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2393-14-52-s2.pdf> (Accessed 02 Jun 2017).
- 29 Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
- 30 QSR International Pty Ltd. NVivo qualitative data analysis software, version 10, 2012.
- 31 Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0: 9.5.2 identifying and measuring heterogeneity. 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (accessed 19 Jan 2017).
- 32 Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0: 10.4 detecting reporting biases. 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (accessed 19 Jan 2017).
- 33 Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:45.
- 34 Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, *et al.* Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999;318:901–4.
- 35 Pearce L, MacLeod V, Baker A, *et al.* Randomised controlled trial of nurse-led breathlessness intervention to improve the management of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease at a district general hospital. *Thorax* 2006;61:1182–4.
- 36 Yates P, Hardy J, Kwon F, *et al.* A randomised controlled trial of a nonpharmacological intervention for dyspnoea. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2011;7:82.
- 37 Yates P, White E, Skerman H. Evaluating alternate approaches for delivering nonpharmacological interventions for dyspnea in patients with lung cancer. *Oncology Nursing Society 32nd Annual Congress*, April 24–27, 2007, Las Vegas, NV. *Oncology Nursing Forum* 2007;34:551–51.
- 38 Yorke J, Lloyd-Williams M, Smith J, *et al.* Management of the respiratory distress symptom cluster in lung cancer: a randomised controlled feasibility trial. *Supportive Care in Cancer* 2015;23:3373–84.
- 39 Barton R, English A, Nabb S, *et al.* A randomised trial of high vs low intensity training in breathing techniques for breathlessness patients with malignant lung disease: a feasibility study. *Lung Cancer* 2010;70:313–9.
- 40 Johnson MJ, Kanaan M, Richardson G, *et al.* A randomised controlled trial of three or one breathing technique training sessions for breathlessness in people with malignant lung disease. *BMC Med* 2015;13:213.
- 41 Booth S, Farquhar M, Gysels M, *et al.* The impact of a breathlessness intervention service (BIS) on the lives of patients with intractable dyspnea: a qualitative phase 1 study. *Palliat Support Care* 2006;4:287–93.
- 42 Farquhar M, Higginson IJ, Booth S. Modelling the carer support component of a complex intervention for breathlessness in advanced disease. *Palliative Medicine* 2010;24:S167–S68.
- 43 Farquhar M, Higginson IJ, Fagan P, *et al.* Results of a pilot investigation into a complex intervention for breathlessness in advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD): brief report. *Palliat Support Care* 2010;8:143–9.
- 44 Gysels M, Reilly CC, Jolley CJ, *et al.* How does a new breathlessness support service affect patients? *Eur Respir J* 2015;46:1515–8.
- 45 Gysels M, Reilly CC, Jolley CJ, *et al.* Dignity through integrated symptom management: lessons from the breathlessness support service. *J Pain Symptom Manage* 2016;52:S15–24.
- 46 Hately J, Laurence V, Scott A, *et al.* Breathlessness clinics within specialist palliative care settings can improve the quality of life and functional capacity of patients with lung cancer. *Palliat Med* 2003;17:410–7.
- 47 Reilly CC, Bausewein C, Pannell C, *et al.* Patients' experiences of a new integrated breathlessness support service for patients with refractory breathlessness: Results of a postal survey. *Palliat Med* 2016;30:313–22.
- 48 Wood H, Connors S, Dogan S, *et al.* Individual experiences and impacts of a physiotherapist-led, non-pharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy: a qualitative study. *Palliat Med* 2013;27:499–507.
- 49 Bausewein C, Schunk M, Schumacher P, *et al.* Breathlessness services as a new model of support for patients with respiratory disease. *Chron Respir Dis* 2018;15.
- 50 Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, *et al.* Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362–8.
- 51 Coventry PA, Bower P, Keyworth C, *et al.* The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e60532.
- 52 Turner-Stokes L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clin Rehabil* 2009;23:362–70.
- 53 Holland AE, Mahal A, Hill CJ, *et al.* Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017;72:57–65.
- 54 Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, *et al.* Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018;73:29–36.
- 55 Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, *et al.* Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998;12:363–9.
- 56 Endnote Version x7. USA: Thomson Reuters, 2013.
- 57 Ahmadi L, Das Gupta T, Lilien T, *et al.* Breathe easy: a pilot project for dyspnea management in lung cancer patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(SUPPL. 2):S367–S68.
- 58 Chan WL, Ng CW, Lee C, *et al.* Effective management of breathlessness in advanced cancer patients with a program-based, multidisciplinary approach: the "SOB Program" in Hong Kong. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:623–7.
- 59 Connors S, Graham S, Peel T. An evaluation of a physiotherapy led nonpharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy. *Palliat Med* 2007;21:285–7.
- 60 Bredin M. Multicentre randomized controlled trial of a nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer: update of study progress. *European Journal of Oncology Nursing* 1998;2:176–7.
- 61 Douglas L, English A, Obata GP, *et al.* P229 Breath-taking outcomes: evaluation of a specialist breathlessness clinic. *Thorax* 2016;71:A211.1–A211.
- 62 Farquhar MC, Higginson IJ, Fagan P, *et al.* The feasibility of a single-blinded fast-track pragmatic randomised controlled trial of a complex intervention for breathlessness in advanced disease. *BMC Palliat Care* 2009;8:9.
- 63 Booth S, Moffat C, Farquhar M, *et al.* Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis. *J Palliat Care* 2011;27:28–36.
- 64 Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, *et al.* Study protocol: phase III single-blinded fast-track pragmatic randomised controlled trial of a complex intervention for breathlessness in advanced disease. *Trials* 2011;12:130.
- 65 Booth S. Cambridge Breathlessness Intervention Service (CBIS). *Progress in Palliative Care* 2013;21:224–8.
- 66 Goffin JR, Kerigan A, Russell SA, *et al.* Assessment of a dyspnea clinic for patients with thoracic malignancies. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32.
- 67 Bausewein C, Jolley C, Moxham J, *et al.* Feasibility of a new out-patient breathlessness support service. *Palliative Medicine* 2012;26:653.
- 68 Bausewein C, Jolley C, Reilly C, *et al.* Development, effectiveness and costeffectiveness of a new out-patient Breathlessness Support Service: study protocol of a phase III fast-track randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2012;12:58.
- 69 Kachuk L, Amjadi K. An inter-professional dyspnea management clinic: collaborating to manage shortness of breath. *Journal of Thoracic Oncology* 2011;6(SUPPL. 2):S579–S80.
- 70 McMahon D, McAleer C, O'Leary N. Retrospective study of referrals to a specialist palliative care breathlessness management programme our lady's hospice and care services (OLH&CS) dublin and of patient outcomes. *Palliative Medicine* 2016;30:NP253.
- 71 Schunk M, Berger U, Le L, *et al.* A mixed methods study for the evaluation of a breathlessness support service in Germany: Research protocol. *Palliative Medicine* 2016;30:NP258.
- 72 Scullion JE, Henry C. A multidisciplinary approach to managing breathlessness in lung cancer. *International Journal of Palliative Nursing* 1998;4:65–9.
- 73 Ung YC, Evans W, Gatto A, *et al.* Implementing dyspnea management: a quality improvement project for patients with lung cancer in Ontario, Canada. *Journal of Thoracic Oncology* 2013;8:S1010.

# Pulmiben® Lisina

Carbocisteína, lisinato mono-hidratado

## MESTRE EM EFICÁCIA



### INFORMAÇÕES ESSENCIAIS:

**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 infecções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica. **Posologia e modo de administração:** Via oral. 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. População idosa: Utilizar a mesma dose considerada para os adultos. **Contraindicações:** Úlcera gastroduodenal ativa; hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; crianças com menos de 2 anos. **Advertências e Precauções especiais de utilização:** Não se recomenda a associação de carbocisteína com fármacos que inibem o reflexo da tosse (pode 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, consultar o médico. Pulmiben Lisina contém uma fonte de fenilalanina (aspartamo), o que pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. O medicamento não está contraindicado em doentes com diabetes. **Interações medicamentosas e outras formas de interação:** Não se recomenda a administração de carbocisteína com fármacos antitússicos, como a codeína, dextrometorfano ou folcodina. O efeito da carbocisteína não é afetado pela sua administração concomitante com fármacos com ação anticolinérgica, como o brometo de ipatrópio, brometo de tiatrópio, agonistas adrenérgicos β<sub>2</sub> (salbutamol, terbutamina, bambuterol, formoterol, salmeterol) ou antihistamínicos de primeira geração (clorfeniramina, dexclorfeniramina). **Efeitos indesejáveis:** Pouco frequentes: diarreia, náuseas, vômitos. Raros: erupções cutâneas alérgicas, reações anafiláticas, asma, broncospasmo, dispnéia. 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. Especial atenção nos doentes asmáticos pelo risco de provocar broncospasmo. Nestes casos deve-se interromper o tratamento. Medicamento não sujeito a receita médica. RCM entregue em separado. Texto elaborado em abril 2018. Para mais informações contactar o titular da AIM: ITF Healthvita, Produtos Farmacêuticos, Lda., Rua Dom António Ribeiro nº9, 1495-049 Algés.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Zheng JP, *et al.* Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2008; 371:2013–8. 2. L. Allegra *et al.*, Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Bronchitis with Carbocysteine Lysine Salt Monohydrate: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Respiration* 1996;63:174–180.



# Peso à nascença para a idade gestacional e o risco de asma na infância e adolescência: um estudo de coorte retrospectivo

Jillian H Carter,<sup>1</sup> Christy G Woolcott,<sup>2</sup> Lihui Liu,<sup>3</sup> Stefan Kuhle<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, Universidade de Dalhousie, Halifax, Nova Escócia, Canadá

<sup>2</sup>Unidade de Investigação em Epidemiologia Perinatal, Departamentos de Obstetrícia & Ginecologia e Pediatria, Universidade de Dalhousie, Halifax, Nova Escócia, Canadá

<sup>3</sup>Departamento de Matemática e Estatística, Universidade de Dalhousie, Halifax, Nova Escócia, Canadá

## Correspondência para

Dr. Stefan Kuhle, Unidade de Investigação em Epidemiologia Perinatal, Centro de Saúde IWK, University Avenue, Halifax, NS B3K 6R8, Canadá; stefan.kuhle@dal.ca

Recebido a 26 de fevereiro de 2018

Revisto a 27 de junho de 2018

Aceite a 29 de junho de 2018

Publicado inicialmente online a 19 de julho de 2018



© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) 2019. A reutilização é permitida de acordo com CC BY-NC. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

**Para citar:** Carter JH, Woolcott CG, Liu L, et al. Arch Dis Child 2019;104:179–183.

## RESUMO

**Objetivo** Examinar a associação entre peso à nascença para a idade gestacional e a asma na infância e adolescência, enquanto controla os potenciais fatores de confusão e considera o tabagismo como um fator modificador do efeito.

**Métodos** Uma coorte retrospectiva de todos os partos de termo de um único bebê na Nova Escócia, Canadá, entre 1989 e 1993, identificados na base de dados perinatal da província e seguidos até 2014 através de ligação com os dados administrativos de saúde. O *outcome* de asma, foi definido como tendo uma hospitalização ou duas consultas médicas com o código da Classificação Internacional de Doenças para Asma num período de dois anos. O peso à nascença foi classificado em categorias como pequeno (PIG), grande (GIG) ou adequado (AIG) para a idade gestacional. Foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox multivariáveis ajustados para avaliar a associação entre o peso à nascença para idade gestacional e asma e para testar o efeito de modificação do tabagismo materno durante a gravidez.

**Resultados** Das 40 724 crianças da coorte, 10,5% e 11,7% nasceram PIG e GIG, respetivamente, e o risco de desenvolverem asma aos 18 anos foi de 30,2%. As taxas de risco (TRs) ajustadas para PIG e GIG (em relação a AIG) e asma foram 1,07 (IC 95% 1,02-1,14) e 0,96 (IC 95% 0,91-1,02), respetivamente. Em relação às crianças AIG nascidas de mães não fumadoras, as crianças PIG não apresentaram risco aumentado de asma (TR 1,02), enquanto as crianças AIG e PIG, nascidas de mães fumadoras, apresentaram risco significativamente aumentado (TR 1,14 e 1,29, respetivamente).

**Conclusões** Os nossos resultados sugerem que ser PIG para lactentes de termo não está associado à asma na infância, na ausência de tabagismo na gravidez.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crónicas mais comuns nas crianças<sup>1</sup> e está associada a um fardo considerável para as crianças afetadas, para as famílias e para o sistema de saúde.<sup>2</sup> Além dos fatores ambientais, familiares, sexuais, socioeconómicos e de estilo de vida,<sup>3</sup> vários fatores perinatais foram identificados como fatores de risco para asma.<sup>4-6</sup> O baixo peso à nascença (BPN <2500 g) pode estar associado a asma<sup>6</sup> através de processos adaptativos *in utero* que levam ao comprometimento do crescimento pulmonar, com vias aéreas pequenas.<sup>7</sup> Muitos estudos, no entanto, não consideraram a idade gestacional do bebê; O BPN pode ser um agente para a prematuridade, que também tem sido associada à doença pulmonar na infância.<sup>8</sup>

O risco de asma na infância também é influenciado por outros fatores perinatais, como o parto por cesariana, peso materno pré-concepcional ou tabagismo na gravidez.<sup>4-9-10</sup> Poucos estudos puderam examinar a contribuição de todos esses fatores para o risco de asma em crianças e jovens.<sup>11-12</sup> Além disso, um estudo sueco realizado em 2011 encontrou uma forte ligação entre o BPN e o tabagismo materno durante a gravidez.<sup>13</sup> Especulou-se que o tabagismo pré-natal modifica a associação entre o

## O que já se sabe sobre este tema?

- ▶ Crianças com baixo peso à nascença correm maior risco de asma na infância, mas esta associação pode ser modificada pelo tabagismo durante a gravidez.
- ▶ O papel do elevado peso à nascença na etiologia da asma infantil não é claro.

## O que este estudo vem acrescentar?

- ▶ Em bebês nascidos a termo, o fato de ter nascido pequeno para a idade gestacional não está associado à asma na infância, na ausência de tabagismo na gravidez.
- ▶ Os bebês grandes para a idade gestacional não apresentam risco aumentado de asma.

crescimento fetal comprometido e a asma tardia, de modo que os bebês com BPN se tornam mais suscetíveis aos fatores de risco ambientais da asma na infância.<sup>8</sup> Esta associação ainda não foi avaliada noutros estudos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre peso à nascença para a idade gestacional e asma na infância e adolescência, considerando uma série de confundidores perinatais e o tabagismo como modificador do efeito.

## MÉTODOS

### Desenho e configuração do estudo

Este estudo foi um estudo de coorte retrospectivo de todas as crianças nascidas de uma gestação de um único bebê, na província canadiana de Nova Escócia, entre 1 de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 1993, e seguidas até 31 de dezembro de 2014. A coorte foi montada através da ligação à base de dados *Nova Scotia Atlee Perinatal Database* (NSAPD) e com os dados administrativos de saúde da província. A ligação foi conduzida pela *Health Data Nova Scotia* com base no número do cartão de saúde. Antes da ligação, os números dos cartões de saúde eram encriptados para garantir o anonimato. Para a presente análise, foram incluídos apenas bebês nascidos a termo (≥37 semanas).

### Base de dados perinatal

A NSAPD recolhe informações sobre todos os nascimentos de mães residentes na Nova Escócia. Para cada registo de nascimento, a NSAPD inclui informações abrangentes sobre variáveis demográficas de rotina, condições médicas, histórico reprodutivo, partos e resultados neonatais.<sup>14</sup> Codificadores treinados inserem estas informações dos formulários clínicos padronizados na NSAPD. O Programa de Cuidados Reprodutivos da Nova Escócia mantém a base de dados; estudos periódicos de abstração e validação formam um programa de garantia de qualidade dos dados contínuos e mostram que os dados são precisos e fidedignos.<sup>15</sup>

## Dados administrativos de saúde

Todas as províncias do Canadá têm um sistema de financiamento de saúde universal único que paga por serviços de saúde essenciais para todos os residentes. A base de dados de faturação do *Medical Services Insurance* contém registos administrativos para cada serviço assegurado prestado por um médico e pago pelo sistema de saúde da província desde 1989. A base de dados contém códigos de diagnóstico no formato *International Classification of Diseases* (ICD)-9 (um de 1989 a 1996, e até três após 1996). As bases de dados hospitalares incluíam a base de dados hospitalar de admissões / altas / cirurgia ambulatoria (1989-1994) e a base de dados do *Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract* (1995 e posterior). As informações nas bases de dados do hospital incluem informações demográficas do doente, códigos de diagnóstico e procedimentos e serviços especializados recebidos. Os códigos de diagnóstico estão no formato ICD-9 de 1989 a 2000 e no formato ICD-10CA de 2001 em diante. O Registo de Doente Segurado mantém um registo contínuo de cada beneficiário do plano de saúde da província e foi utilizado para determinar a perda no seguimento devido a morte ou realocação.

## Principal revelação de interesse

A principal revelação de interesse foi o peso à nascença para a idade gestacional e o sexo em relação a uma população de referência canadiana.<sup>16</sup>

Os lactentes foram categorizados como pequenos (PIG, <percentil 10), grandes (GIG, > percentil 90) ou adequados (AIG, percentis 10 a 90) para a idade gestacional. Os *scores-z* de peso à nascença foram calculados utilizando médias específicas por sexo e por idade gestacional e por DP da mesma população de referência.

## Outcome

O *outcome* de asma, definida como tendo pelo menos uma hospitalização ou duas consultas médicas com um código de diagnóstico para asma (CID-9: 493; CID-10: J45) num período de dois anos. A data da primeira visita que correspondeu a esta definição foi considerada como a data do diagnóstico de asma. Esta definição foi validada utilizando estudos de abstração de gráficos e tem uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 72% para detetar casos de asma em crianças entre os 0 os 17 anos de idade.<sup>17</sup>

## Confundidores

Um gráfico acíclico direcionado foi utilizado para determinar as variáveis de confusão (figura 1). Estes incluíam a idade materna, área de residência (urbana *versus* rural, baseada no código postal canadiano), quintil do rendimento ao nível local à nascença (a partir de informações do Censo do Canadá<sup>18</sup>), paridade (1, 2, 3 ou ≥4, incluindo a atual gravidez), peso pré-concepcional (peso normal, excesso de peso ou obesidade), asma durante a gravidez, tipo de parto (parto vaginal *vs* cesariana) e tabagismo na gravidez (sim/não). As informações sobre todas as variáveis de confusão foram obtidas a partir do NSAPD.

O peso pré-concepcional das mães foi registado em formulários pré-natais padrão da província e seria auto-reportado ou medido na primeira consulta pré-natal. Mostrou-se que o peso pré-concepcional auto-reportado estava de acordo com o peso medido.<sup>19</sup> A altura materna tem sido rotineiramente recolhida para o NSAPD desde 2003 e foi registada retroativamente quando disponível para mulheres com gravidez anteriores a 2003. Quando a altura materna não estava disponível, previu-se a categoria de índice de massa corporal (IMC) materno a partir do peso materno com base em dados de 77297 mães para as quais a altura e o peso foram registados no NSAPD entre 2003 e 2015 (peso normal: <68,0 kg; excesso de peso: 68,0 a 76,6 kg; obesidade: ≥ 76,7 kg). A sensibilidade destas categorias baseadas em peso foi entre 89% e 96%, e a especificidade foi entre 90% e 95%. Ao fazer a regressão dos resultados perinatais comuns (diabetes gestacional, tipo de parto, Apgar <7, peso à nascença por idade gestacional, pré-eclâmpsia) com base na categoria de peso imputado e registado, as estimativas do efeito dos modelos correspondentes não diferiram em mais de 10%, e as estimativas baseadas nos valores imputados foram conservadoras (ou seja, mais próximas do zero do que das estimativas completas dos casos). O tabagismo durante a gravidez foi avaliado por profissionais de saúde com base nos relatos maternos em dois momentos (na primeira con-

sulta pré-natal da mãe e na admissão para o parto); qualquer fumadora em qualquer destes momentos foi considerada como tendo fumado durante a gravidez.

## Análise estatística

A estatística descritiva foi calculada por peso à nascença para a categoria de idade gestacional. A regressão dos riscos proporcionais não ajustada e ajustada de Cox com erros padrão robustos foi utilizada para estimar a associação entre o peso à nascença para a categoria de idade gestacional e o diagnóstico de asma. Observações relativas a uma criança foram censuradas quando a sua cobertura de saúde terminou devido a realocação para fora da província ou por morte. A aproximação do Efron foi utilizada para controlar as ligações. A imputação múltipla de *hot-deck* com cinco iterações foi utilizada para atribuir os valores ausentes das variáveis de confusão.

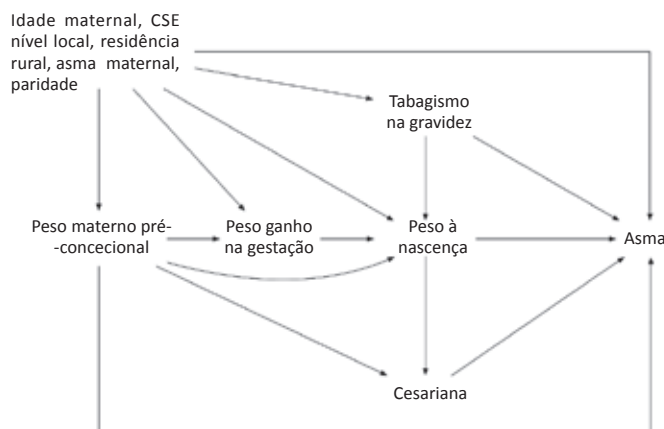
Também examinamos as potenciais interações entre o peso à nascença para a categoria de idade gestacional e tabagismo na gravidez. A interação multiplicativa foi investigada através da avaliação da significância estatística dos termos do produto cruzado das duas variáveis. A interação aditiva foi estimada pelo excesso relativo de risco devido à interação (ERRI) e a proporção atribuível (PA) devido à interação.<sup>20</sup> Por fim, para descrever o formato da relação entre o peso à nascença para a idade gestacional e a asma, desenvolvemos um modelo aditivo generalizado fazendo a regressão da asma no peso à nascença para a *score-z* da idade gestacional, estratificado pelo tabagismo materno durante a gestação.

## Ética

Este estudo foi aprovado pelo IWK Health Centre Research Ethics Board (Ficheiro No 1015756), pelo Joint Data Access Committee of the Reproductive Care Program e pelo Health Data Nova Scotia Data Access Committee.

## RESULTADOS

Foram registados no NSAPD um total de 48790 nascimentos entre 1 de janeiro de 1989 e 31 de dezembro de 1993. As informações plausíveis sobre o peso à nascença e idade gestacional estavam disponíveis para 47450 crianças, e para 42999 delas poderiam estar relacionadas com os dados administrativos de saúde. Após a exclusão das crianças nascidas antes das 37 semanas de gestação, a amostra final consistiu em 40724 crianças (83,5%). O algoritmo de dados administrativos<sup>17</sup> identificou 10155 (23,6%) e 12997 (30,2%) crianças como tendo asma em algum momento durante os primeiros 6 e 18 anos de vida, respetivamente. As características sociodemográficas e clínicas das mulheres e das crianças estão resumidas no quadro 1 por peso à nascença para a categoria de idade gestacional. Em comparação com as mães dos bebés AIG, as mães dos bebés PIG eram mais jovens, solteiras, primíparas e com peso normal, moravam em áreas em que o rendimento familiar médio era mais baixo e fumaram durante a gravidez, enquanto as mães de bebés GIG tendiam a ser mais velhas e obesas, ter um parceiro, morar em bairros de rendimento elevado, ter um parto por cesariana e não fumaram durante a gravidez.



**Figura 1** Grafo acíclico dirigido com as relações hipotéticas entre o peso à nascença para a idade gestacional e asma e os potenciais fatores de confusão e mediadores. CSE, classe socioeconómica.

**Quadro 1** Características sociodemográficas e clínicas por peso à nascença por categoria de idade gestacional (casos completos, n = 32867)

|                                        | Total      | AIG<br>78% | PIG<br>10% | GIG<br>12% |
|----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Idade materna (anos)                   | 27,4 (5,0) | 27,3 (5,0) | 26,7 (5,0) | 28,3 (5,1) |
| Casada ou união de facto (%)           | 83         | 83         | 76         | 87         |
| Rendimento familiar a nível local (%)  |            |            |            |            |
| Q1 (menor)                             | 20         | 20         | 23         | 18         |
| Q2                                     | 22         | 22         | 23         | 21         |
| Q3                                     | 21         | 21         | 21         | 20         |
| Q4                                     | 20         | 20         | 18         | 22         |
| Q5 (maior)                             | 17         | 17         | 14         | 19         |
| Residência Rural (%)                   | 42         | 42         | 41         | 44         |
| Paridade (%)                           |            |            |            |            |
| 1                                      | 45         | 45         | 57         | 32         |
| 2                                      | 35         | 35         | 27         | 41         |
| 3                                      | 14         | 14         | 11         | 18         |
| ≥4                                     | 5,6        | 5,3        | 3,9        | 9,5        |
| Asma materna (%)                       | 3,0        | 3,0        | 3,6        | 2,5        |
| Categoria de peso pré-concepcional (%) |            |            |            |            |
| Peso normal                            | 70         | 71         | 78         | 55         |
| Excesso de peso                        | 16         | 15         | 12         | 21         |
| Obesidade                              | 14         | 13         | 9,8        | 24         |
| Tabagismo durante a gravidez (%)       | 29         | 29         | 51         | 14         |
| Cesariana (%)                          | 19         | 18         | 21         | 26         |
| Criança de sexo masculino (%)          | 51         | 51         | 50         | 52         |
| Aleitamento materno na alta (%)        | 55         | 56         | 46         | 59         |

Os valores são apresentados como percentagens ou média com DP conforme apropriado. AIG, adequado para a idade gestacional; GIG, grande para a idade gestacional; Q, quintil; PIG, pequeno para a idade gestacional.

As TRs para a associação entre o peso à nascença para a idade gestacional e o desenvolvimento de asma são apresentadas no quadro 2. Nos modelos não ajustado e ajustado, o PIG foi associado a um risco elevado de asma em comparação com o AIG. O GIG não foi associado ao risco de desenvolver asma. O ajuste adicional para o mediador hipotético, tipo de parto, não alterou as estimativas (dados não apresentados). A análise dos resíduos de Schoenfeld mostrou que a premissa da proporcionalidade foi cumprida. Não houve interação multiplicativa, mas aditiva entre o PIG e o tabagismo (ERRI 0,13, IC 95% 0,01 a 0,26), como apresentado no quadro 3. Relativamente aos lactentes AIG de mães não fumadoras, o risco de asma para os PIGs de mães não fumadoras não foi diferente (TR 1,02), enquanto as TRs foram elevadas para os AIGs/tabagismo (TR 1,14) e os PIGs/tabagismo (TR 1,29), respetivamente. A PA devido à interação foi de 0,10, indicando que aproximadamente 10% do risco de asma no grupo PIG/tabagismo se deve à interação.

O modelo aditivo generalizado (figura 2) mostrou que, entre as crianças cujas mães fumaram durante a gravidez, foi verificado um menor risco de asma em crianças com peso à nascença com *score-z* da idade gestacional > 1; risco aumentou de forma constante à medida que o peso à nascença para a idade gestacional diminuiu abaixo de 0,5 unidades. Por outro lado, não foi observada praticamente nenhuma mudança no risco de asma em todo o espectro do *score-z* do peso à nascença entre as crianças cujas mães não fumaram durante a gravidez.

## DISCUSSÃO

Demonstramos numa grande amostra populacional que o PIG em bebés de termo e na ausência de tabagismo não estava associado ao risco de asma. Não encontramos associação entre o GIG e a asma.

Vários estudos têm descrito uma associação entre o PIG ou BPN e a asma; duas meta-análises relataram OR agrupados de 1,16 e 1,34, respetivamente, para asma tardia para BPN comparado com lactentes com peso normal à nascença (2 500 a 4 000g).<sup>6,21</sup> Alguns estudos não consideraram o tabagismo como um fator de confusão ou modificador de efeito e, portanto, o efeito do BPN pode ter sido sobrestimado. Um estudo realizado recentemente na Suécia relatou uma forte interação multiplicativa entre o BPN e o tabagismo. Os autores não encontraram associação entre o BPN e a asma e

**Quadro 2** Taxas de incidência de asma e TRs com IC95% para a associação do peso à nascença para a idade gestacional e o tabagismo na gravidez com a asma na infância, adolescência e idade adulta jovem

|                                       | Incidência de asma<br>(100 pessoas-ano-1) | TR não ajustada<br>(IC 95%) | TR ajustada<br>(IC 95%) * |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Peso à nascença por idade gestacional |                                           |                             |                           |
| AIG                                   | 2,05                                      | Referência                  | Referência                |
| PIG                                   | 2,32                                      | 1,15 (1,06 a 1,18)          | 1,07 (1,02 a 1,14)        |
| GIG                                   | 1,92                                      | 0,94 (0,89 a 0,99)          | 0,96 (0,91 a 1,02)        |
| Tabagismo na gravidez                 |                                           |                             |                           |
| Não                                   | 1,94                                      | Referência                  | Referência                |
| Sim                                   | 2,37                                      | 1,20 (1,16 a 1,25)          | 1,17 (1,12 a 1,22)        |

\* Ajustado para tabagismo na gravidez, idade materna, paridade, rendimento a nível local, residência rural, asma materna e categoria de peso pré-concepcional.

AIG, adequado para a idade gestacional; GIG, grande para a idade gestacional; PIG, pequeno para a idade gestacional.

uma associação moderada do tabagismo com asma, mas uma forte associação combinada de ambos os fatores com asma.<sup>13</sup> Da mesma forma, uma análise do estudo *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy* (PIAMA) encontrou apenas uma fraca associação entre o BPN e a asma na ausência de tabagismo materno durante a gravidez, mas uma forte associação na presença de tabagismo durante a gravidez.<sup>22</sup> De acordo com estes dois estudos, o nosso estudo não encontrou associação entre o PIG e a asma em crianças de mães não fumadoras, e encontrou um forte efeito combinado em crianças PIG cujas mães fumaram durante a gravidez. Uma possível explicação é que, entre as crianças nascidas de mães que fumaram durante a gravidez, nascer PIG pode indicar um tabagismo mais pesado em comparação com crianças nascidas GIG ou AIG, e, portanto, a associação parece ser mais pronunciada no grupo PIG. No entanto, no presente estudo as informações limitadas sobre o número de cigarros fumados não sustentam esta hipótese; a proporção de fumadoras que relataram fumar mais do que meio maço por dia durante a gravidez não diferiu entre o grupo PIG e o AIG (67% e 62%, respetivamente). Como não temos informações sobre o tabagismo pós-natal para a coorte, não podemos atribuir a associação observada a influências intrauterinas adversas do tabagismo em oposição a altamente correlacionada exposição ao fumo pós-natal. Dois estudos anteriores que compararam as influências pré-natal e pós-natal do tabagismo descobriram que o tabagismo pré-natal teve uma associação mais forte com asma ou sibilância do que a exposição precoce ao fumo.<sup>23,24</sup> Uma revisão de estudos sobre o tabagismo parental e asma infantil também sugeriu que a exposição ambiental (pós-natal) ao fumo desencadeia ataques de pieira, em vez de ser a causa de uma predisposição asmática.<sup>25</sup>

A literatura sobre a associação entre ser GIG (ou elevado peso à nascença) e a asma é contraditória; alguns estudos não encontraram uma associação,<sup>26,27</sup> enquanto outros relataram uma associação positiva.<sup>5,28,29</sup> Dois dos estudos que relataram uma associação positiva foram canadenses e também utilizaram dados administrativos de saúde. To *et al*, usando dados de Ontário, encontraram um risco ligeiramente menor de asma em bebés com elevado peso à nascença, mas uma tendência para um maior risco entre os bebés com peso extremamente elevado à nascença (> 6,5 kg).<sup>29</sup> Os autores sugeriram que os confundidores, paridade ou etnia, podem explicar os achados. Sin *et al*, utilizando dados de Alberta, constataram que os bebés com elevado peso à nascença (> 4,5 kg) tiveram 16% mais visitas à urgência por asma do que os bebés com peso normal à nascença.<sup>5</sup> Os resultados da nossa análise de sobrevida e do modelo aditivo generalizado não sugerem aumento de risco de asma com o aumento do peso à nascença. A descoberta é um tanto surpreendente, considerando que as crianças GIG correm maior risco de desenvolver obesidade tardia,<sup>30</sup> o que, por sua vez, é um fator de risco para a asma.<sup>31</sup>

O nosso estudo tem vários pontos fortes notáveis, incluindo o uso de um grande conjunto de dados de base populacional com um longo período de seguimento. Em contraste com muitos estudos anteriores, utilizamos o peso à nascença para idade gestacional e sexo para definir a nossa exposição em oposição a coortes simples baseadas em peso à nascença, e restringimos a nossa amostra a bebés de termo para remover da associação o efeito da prematu-

**Quadro 3** Incidência de asma, TR ajustada e IC95% por peso à nascença para a categoria de idade gestacional e tabagismo durante a gravidez (ajustado para idade materna, paridade, rendimento a nível local, residência rural, asma materna, peso pré-concepcional) e medidas das interações aditivas entre o peso à nascença para a idade gestacional e o tabagismo

|                       | AIG                    |                    | PIG                    |                     | GIG                    |                     |
|-----------------------|------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| Tabagismo na gravidez | Incidência por 100 P-A | TR (95% IC)        | Incidência por 100 P-A | TR (95% IC)         | Incidência por 100 P-A | TR (95% IC)         |
| Não                   | 1,96                   | Referência         | 2,00                   | 1,02 (0,93 a 1,10)  | 1,85                   | 0,94 (0,88 a 1,00†) |
| Sim                   | 2,31                   | 1,14 (1,09 a 1,19) | 2,65                   | 1,29 (1,19 a 1,39)  | 2,30                   | 1,13 (0,98 a 1,29)  |
| ERRI (IC 95%)         |                        |                    |                        | 0,13 (0,01 a 0,26)  |                        | 0,04 (-0,11 a 0,21) |
| PA (IC 95%)           |                        |                    |                        | 0,10 (0,00* a 0,19) |                        | 0,04 (-0,12 a 0,16) |

\*Valor exato:0,002.

†Valor exato:1,003.

AIG, adequado para a idade gestacional; PA, proporção atribuível devido à interação; GIG, grande para a idade gestacional; P-A, pessoas-ano; ERRI, excesso de risco relativo devido à interação; PIG, pequeno para a idade gestacional.

ridade. Também fomos capazes de controlar uma ampla gama de fatores de confusão na nossa análise. O resultado do nosso estudo foi derivado de códigos de diagnóstico atribuídos pelos médicos e não do relatório dos pais. O algoritmo utilizado para determinar a presença de asma nos códigos CID nos dados administrativos teve uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 72% para identificar a asma conforme critérios de diagnósticos padronizados de uma revisão de prontuários numa amostra de crianças de Ontário.<sup>17</sup> A baixa especificidade provavelmente contribuiu para a elevada incidência cumulativa de asma nos primeiros 18 anos de vida na nossa amostra. Em 2017, o Sistema Canadiano de Vigilância de Doenças Crônicas relatou uma prevalência de asma de 14,7% em crianças e jovens dos 1 aos 19 anos.<sup>32</sup> A prevalência de asma na Nova Escócia está acima da média canadiana.<sup>33</sup> Deve-se notar que os 30,2% no presente estudo representam a incidência cumulativa de ter tido asma nos primeiros 18 anos de vida, o que não é diretamente comparável à prevalência num determinado ano. As crianças identificadas como tendo asma no presente estudo provavelmente representam uma mistura de crianças com asma real e crianças com sintomas respiratórios semelhantes à asma que foram investigadas quanto à presença de asma. A má classificação provavelmente teria sido não-diferencial e, portanto, teria resultado num valor subestimado da verdadeira associação. A assistência pré-natal e neonatal no momento em que a nossa coorte nasceu (1989-1993) foi diferente dos cuidados atuais em alguns aspetos e, portanto, os nossos achados podem não ser aplicáveis a crianças nascidas durante esta década. Por fim, existe um potencial residual de confusão devido ao uso do peso materno pré-concepcional em vez do IMC, o que pode também levar a uma atenuação da associação.

Em resumo, o nosso estudo descobriu que o PIG em bebés de termo pode não estar associado à asma na infância na ausência de tabagismo durante a gravidez. Também não encontramos associação entre GIG e a asma. Os estudos futuros devem investigar a

interação entre PIG e a dose de fumo para esclarecer os seus papéis no desenvolvimento da asma na infância.

**Agradecimentos** Partes dos dados utilizados neste relatório foram disponibilizados pela Health Data Nova Scotia da Dalhousie University.

**Colaboradores** JHC contribuiu para o desenho do estudo, redigiu o rascunho inicial do manuscrito, reviu o manuscrito e aprovou o manuscrito final submetido. CGW contribuiu para a conceção do estudo, reviu o manuscrito e aprovou o manuscrito final submetido. LL realizou a análise, reviu o manuscrito e aprovou o manuscrito final submetido. SK desenvolveu o conceito e desenhou o estudo, realizou a análise, reviu o manuscrito e aprovou o manuscrito final submetido.

**Financiamento** Este trabalho foi financiado por uma bolsa operacional do Canadian Institutes of Health Research (CIHR) concedido a SK (FRN 134531). JHC recebeu uma bolsa de estudos de verão na Dalhousie Faculty of Medicine.

**Declaração** Embora esta investigação seja baseada em dados obtidos do Nova Scotia Department of Health and Wellness, as observações e opiniões expressas são da responsabilidade dos autores e não representam as da Health Data Nova Scotia ou do Nova Scotia Department of Health and Wellness.

**Conflitos de interesses** Nenhum declarado.

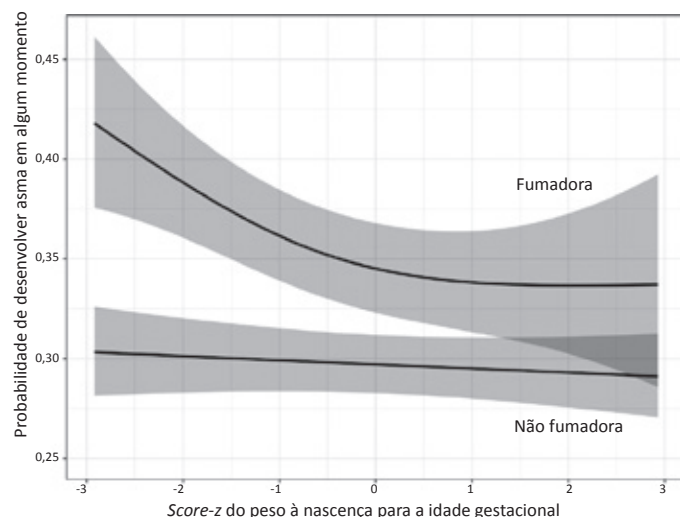
**Consentimento do doente** Não foi necessário.

**Aprovação de ética** IWK Health Centre Research Ethics Board (Ficheiro nº 1015756), Halifax, NS, Canadá.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisado externamente por pares. **Declaração de partilha de dados** Os dados utilizados neste estudo estão disponíveis no Reproductive Care Program of Nova Scotia e na Health Data Nova Scotia, Canadá. Como estes dados constituem informações pessoais de saúde, podem ser acedidos dentro da Nova Escócia, de acordo com as leis de privacidade da província. Os investigadores devem submeter aos detentores da base de dados um pedido de acesso aos dados e, após a aprovação, assinar um contrato de partilha de dados.

## REFERÊNCIAS

- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- To T, Dell S, Dick P, et al. The burden of illness experienced by young children associated with asthma: a population-based cohort study. *J Asthma* 2008;45:45-9.
- Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4.
- Harpoe MC, Basit S, Bager P, et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1033-40.
- Sin DD, Spier S, Svenson LW, et al. The relationship between birth weight and childhood asthma: a population-based cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:60-4.
- Mu M, Ye S, Bai MJ, et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014;23:511-9.
- Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol* 2012;27:5-14.
- Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:823-30.
- Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-40.
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38:634-42.
- Ekström S, Magnusson U, Kull I, et al. Maternal body mass index in early pregnancy and offspring asthma, rhinitis and eczema up to 16 years of age. *Clin Exp Allergy* 2015;45:283-91.
- Dumas O, Varraro R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* 2016;71:1295-304.
- Bjerg A, Hedman L, Perzanowski M, et al. A strong synergism of low birth weight and prenatal smoking on asthma in school-children. *Pediatrics* 2011;127:e905-12.
- Reproductive Care Program of Nova Scotia. The nova scotia atlee perinatal database. <http://rcp.nshs.ca/atlee-database> (accessed 8 Nov 2012).
- Joseph KS, Fahey J, Canadian PSS. Validation of perinatal data in the discharge abstract database of the canadian institute for health information. *Chronic Dis Can* 2009;29:96-100.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
- To T, Dell S, Dick PT, et al. Case verification of children with asthma in Ontario. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:69-76.
- Statistics Canada. Postal CodeOM Conversion File Plus (PCCF+) Version 6A, Reference Guide. Ottawa: Statistics Canada Catalogue, 2014.
- Lederman SA, Paxton A. Maternal reporting of prepregnancy weight and birth outcome: consistency and completeness compared with the clinical record. *Matern Child Health J* 1998;2:123-6.
- Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *Int J Epidemiol* 2012;41:514-20.
- Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, Xu X, Yi L, et al. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatr* 2014;14:275.
- Caudri D, Wijga A, Gehring U, et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1078-85.
- Jaakkola JJ, Koshleva AA, Katsnelson BA, et al. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children. *Respir Res* 2006;7:48.
- Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:1030-7.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
- Villamor E, Iliadou A, Cnattingius S. Is the association between low birth weight and asthma independent of genetic and shared environmental factors? *Am J Epidemiol* 2009;169:1337-43.
- Taveras EM, Camargo CA, Rifas-Shiman SL, et al. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:643-8.
- Remes ST, Patel SP, Hartikainen AL, et al. High birth weight, asthma and atopy at the age of 16 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:541-3.
- To T, Guan J, Wang C, et al. Is large birth weight associated with asthma risk in early childhood? *Arch Dis Child* 2012;97:169-71.
- Schellong K, Schulz S, Harder T, et al. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PLoS One* 2012;7:e47776.
- Boullet LF. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21.
- Canadian Chronic Disease Surveillance System. Chronic Disease and Injury Indicator Framework. <https://infobase.phac-aspc.gc.ca/ccdi-imcc/index-en.aspx> (accessed 5 Feb 2018).
- Garner R, Kohen D. Changes in the prevalence of asthma among Canadian children. *Health Rep* 2008;19:45-50.



**Figura 2** Modelo aditivo generalizado para a relação entre o score-z do peso à nascença para a idade gestacional e o risco de asma estratificado pelo tabagismo na gravidez.

# A contribuição dos vírus e bactérias para a pneumonia adquirida na comunidade em crianças vacinadas: um estudo de caso-controle

Mejbah Uddin Bhuiyan,<sup>1,2</sup> Thomas L Snelling,<sup>2,3</sup> Rachel West,<sup>2</sup> Jurissa Lang,<sup>4</sup> Tasmina Rahman,<sup>2,5</sup> Caitlyn Granland,<sup>2</sup> Camilla de Gier,<sup>2,5</sup> Meredith L Borland,<sup>1,6,7</sup> Ruth B Thornton,<sup>2,5</sup> Lea-Ann S Kirkham,<sup>2,5</sup> Chisha Sikazwe,<sup>4,5</sup> Andrew C Martin,<sup>8</sup> Peter C Richmond,<sup>1,2,8</sup> David W Smith,<sup>4,5</sup> Adam Jaffe,<sup>9</sup> Christopher C Blyth<sup>1,2,3</sup>

Para afiliações, consulte o final do artigo.

## Correspondência para

Mejbah Uddin Bhuiyan, Divisão de Pediatria, Faculdade de Medicina, Faculdade de Saúde e Ciências Médicas, Universidade da Austrália Ocidental, Perth AO 6009, Austrália; mejbah.bhuiyan@uwa.edu.au

Recebido a 21 de maio de 2018  
Revisto a 12 de setembro de 2018

Aceite a 17 de setembro de 2018  
Publicado inicialmente online a 18 de outubro de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212625>



© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) 2019. A reutilização é permitida de acordo com CC BY-NC. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.

## RESUMO

**Introdução** Foi realizado um estudo de caso-controle em crianças menores de 18 anos em Perth, Austrália Ocidental. Os casos foram crianças internadas com pneumonia confirmada radiologicamente; os controles foram crianças saudáveis identificadas em clínicas locais de imunização. Foram recolhidos esfregaços nasofaríngeos e testados para 14 vírus respiratórios e 6 espécies bacterianas por reação em cadeia da polimerase (PCR). Para cada patógeno, a odds ratio ajustada (ORa; IC 95%) foi calculada usando a regressão logística multivariada e foi estimada a fração atribuível à população (IC95%) para a pneumonia.

**Métodos** Foi realizado um estudo de caso-controle em crianças menores de 18 anos em Perth, Austrália Ocidental. Os casos foram crianças internadas com pneumonia confirmada radiologicamente; os controles foram crianças saudáveis identificadas em clínicas locais de imunização. Foram recolhidos esfregaços nasofaríngeos e testados para 14 vírus respiratórios e 6 espécies bacterianas por reação em cadeia da polimerase (PCR). Para cada patógeno, a odds ratio ajustada (ORa; IC 95%) foi calculada usando a regressão logística multivariada e foi estimada a fração atribuível à população (IC95%) para a pneumonia.

**Resultados** De maio de 2015 a outubro de 2017, foram recrutados 230 casos e 230 controles. Foi identificado pelo menos um vírus respiratório em 57% dos casos e em 29% dos controles (ORa: 4,7; IC 95%: 2,8 a 7,8). Foi detetada pelo menos uma espécie bacteriana em 72% dos casos e em 80% dos controles (ORa: 0,7; IC 95%: 0,4 a 1,2). A detecção do vírus sincicial respiratório (VSR) foi mais fortemente associada à pneumonia (ORa: 58,4; IC 95%: 15,6 a 217,5). A *Mycoplasma pneumoniae* foi a única bactéria associada à pneumonia (ORa: 14,5; IC 95%: 2,2 a 94,8). Estimamos que os VSR, metapneumovírus humano (MPVH), influenza, adenovírus e a *Mycoplasma pneumoniae* foram responsáveis por 20,2% (IC95%: 14,6 a 25,5), 9,8% (5,6% a 13,7%), 6,2% (2,5% a 9,7%), 4% (1,1% a 7,1%) e 7,2% (3,5% a 10,8%) das hospitalizações por pneumonia infantil, respetivamente.

**Conclusões** Os vírus respiratórios, particularmente o VSR e MPVH, são os principais contribuidores para pneumonia nas crianças australianas.

## ENQUADRAMENTO

A pneumonia permanece como uma das principais causas de hospitalização e de morte entre as crianças em todo o mundo, com quase 120 milhões de novos casos e um milhão de mortes anualmente, principalmente entre crianças com menos de 5 anos.<sup>1</sup> Embora a maior carga da doença esteja nos países em desenvolvimento, a pneumonia continua a ser uma importante preocupação de saúde pública nos países desenvolvidos, onde as preocupações são agravadas pela crescente resistência aos antibióticos, doença de substituição causada por estirpes que não são abrangidas pela vacinação e pelo surgimento de novos patógenos identificados.<sup>2,3</sup> Na Austrália, registam-se duas a oito hospitalizações por pneumonia

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Quanto contribuem os vírus e as bactérias respiratórios para a pneumonia adquirida na comunidade por crianças altamente vacinadas?

### Que conclusão foi alcançada?

► Muitos patógenos causadores de pneumonia também são detetados em crianças assintomáticas, confundindo assim a nossa compreensão relativamente à sua contribuição para a pneumonia em crianças.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Realizamos o maior estudo caso-controle emparelhado por frequência de idade num meio desenvolvido, apresentando uma contribuição substancial dos vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano e da *Mycoplasma pneumoniae* para todas as pneumonias infantis que requereram hospitalização no período após a era da vacina pneumocócica conjugada.

em cada 1.000 crianças-ano entre as crianças com menos de cinco anos de idade; As crianças aborígenes apresentam um risco 10 vezes superior ao das crianças não aborígenes.<sup>4,5</sup> Globalmente, as bactérias, particularmente a *Streptococcus pneumoniae* e as estirpes encapsuladas e não encapsuladas de *Haemophilus influenzae*, são consideradas a principal causa de pneumonia em crianças jovens.<sup>3</sup> Nos últimos anos, tem havido um foco maior no papel dos vírus respiratórios na pneumonia infantil, em parte devido à redução da doença bacteriana associada à utilização de vacinas conjugadas de pneumococos e Hib<sup>6</sup> e ao aumento da capacidade de detetar os vírus através de métodos de diagnóstico molecular. Estas técnicas sensíveis permitiram a deteção de vírus em até 92% das amostras respiratórias de crianças com pneumonia.<sup>8-12</sup> Muitos dos vírus e bactérias respiratórios comumente detetados também são detetados na nasofaringe de crianças aparentemente saudáveis, obscurecendo a sua contribuição exata para a pneumonia infantil.<sup>9,11,13-15</sup> Com exceção da vacina da influenza, atualmente não existem vacinas aprovadas para os vírus respiratórios comuns, embora estejam em fase de ensaios clínicos um número de vacinas para outros vírus respiratórios.<sup>16-18</sup>

**Para citar:** Bhuiyan MU, Snelling tl, West r, et al. Thorax 2019;74:261–269.

Até ao momento, poucos estudos etiológicos de pneumonia realizados em locais de elevado rendimento que procuram quantificar a contribuição exata de patógenos para pneumonia, incluíram controles saudáveis.<sup>11</sup> Estudos epidemiológicos bem controlados relataram a contribuição dos vírus respiratórios para a pneumonia infantil em locais em desenvolvimento, mas é pouco provável que os seus achados possam ser generalizados para cenários com infraestruturas de saúde melhor desenvolvidas, incluindo melhor cobertura de imunização.<sup>15 19 20</sup> Foi realizado um estudo de caso-controlo prospetivo para estimar a contribuição dos vírus e das bactérias respiratórios para a pneumonia infantil em crianças da Austrália Ocidental (AO) de uma população altamente vacinada e de elevado rendimento.

## MÉTODOS

Este estudo prospetivo de caso-controlo foi realizado entre maio de 2015 e outubro de 2017, seguindo um protocolo de estudo publicado.<sup>21</sup>

### População do estudo e recolha de dados

Os casos foram crianças com idade <18 anos que se apresentaram com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) no Princes Margaret Hospital (PMH), o único hospital pediátrico terciário do estado da Austrália Ocidental (população: 2,6 milhões<sup>22</sup>). As crianças da AO são altamente vacinadas: a vacina pneumocócica conjugada (VPC) é financiada pelo programa nacional de imunização e a cobertura entre as crianças é > 90%. A vacina contra o influenza sazonal também é financiada para as crianças com idade entre os 6 meses e <5 anos, e para crianças mais velhas com condições de elevado risco.<sup>23</sup>

Um diagnóstico de PAC exigia: (1) presença de sintomas respiratórios agudos (com ou sem febre) e (2) evidência de infiltrados ou consolidação no raio-X ao tórax.<sup>24</sup> A definição pragmática de pneumonia confirmada radiologicamente (infiltrados ou consolidação alveolar como determinado pelo médico responsável pelo tratamento) facilitando o recrutamento após o expediente (ou seja, quando um radiologista não está disponível para rever o raio-X ao tórax). Foram recrutados um número igual de controles saudáveis contemporâneos que eram acompanhados na ortopedia hospitalar ambulatoria ou em clínicas de alergia ou numa grande clínica urbana de imunização comunitária. As crianças que frequentavam uma clínica e apresentavam sintomas respiratórios, após doenças respiratórias recentes ou as que foram anteriormente recrutadas como caso ou controlo, não eram elegíveis. Os controlos foram recrutados concomitantemente com os casos durante o período do estudo, com uma meta de recrutamento para cada um dos quatro grupos etários (≤1 ano, 1-5 anos, 6-9 anos e 10 anos) emparelhados com o número de casos recrutados nas duas semanas precedentes. O cálculo do tamanho da amostra para o estudo foi previamente descrito.<sup>21</sup> Foi aplicado aos pais/responsáveis um questionário estruturado para capturar a demografia, comorbilidades relevantes, incluindo imunodeficiência, condição imunocomprometida, anomalia cromossómica congénita, doença crónica respiratória, neuromuscular, neurológica, cardíaca e transplante de órgão sólido.

### Recolha de amostras e ensaios microbiológicos

Foi recolhido de cada participante um esfregaço flocado nasofaríngeo (FLOQSwabs; Copan Diagnostics, Murrieta, Califórnia, EUA) por um assistente de investigação treinado; para os casos, o esfregaço foi recolhido <36 horas após a apresentação no hospital. Após a recolha, o esfregaço foi colocado imediatamente em 1 mL de meio Skim-Milk-Tripton-Glucose-Glicerol em gelo. Todos os espécimes foram armazenados a -80 °C antes da extração do ácido nucleico. Foram detetados através da reação em cadeia da polimerase (PCR) um total de 14 vírus (influenza A/H1N1 e A/H3N2, influenza B, vírus sincicial respiratório (VSR), vírus parainfluenza humano (VPIH) tipo 1-3, metapneumovírus humano (MPVH), adenovírus, rinovírus (RV), coronavírus humano (CoVH) dos tipos CoVHOC43, CoVH229E, CoVHHKU1 e CoVHNL63 e 6 bactérias (*S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*). Os testes para a extração de ácido nucleico e os primers e sondas utilizadas na PCR foram descritos previamente.<sup>21</sup> A genotipagem do RV foi realizada seguindo métodos moleculares publicados.<sup>25</sup>

## Gestão de dados e análise

A *odds ratio* bruta (OR) da exposição foi calculada para avaliar a frequência relativa de deteção de cada patógeno respiratório entre os casos e os controlos. A regressão logística multivariada foi usada para calcular a OR ajustada (ORA) de deteção de cada patógeno para os casos *versus* os controlos, ajuste para as diferenças demográficas subjacentes, exposição recente a antibióticos e presença de outros patógenos. A OR para cada patógeno foi então usada para estimar a fração atribuível à população (FAP).<sup>26</sup> As análises foram realizadas usando o *software* STATA, V.13.0, e os números foram produzidos usando GraphPad Prism, Versão 5.0 (GraphPad Software, Califórnia, EUA).

## Consideração ética

Foi obtido o Consentimento informado por escrito dos pais/responsáveis legais de todos os participantes do estudo. Foi obtido o consentimento de participantes com idade ≥7 anos.

## RESULTADOS

### Características da população do estudo

Registamos 230 crianças com pneumonia e 230 controlos. Dos 230 casos, 24 (10%) casos foram diagnosticados com derrame parapneumónico, com 21 (9%) dos casos com derrames parapneumónicos drenados. Todos os derrames drenados apresentavam purulência microscópica consistente com empiema. Os casos foram hospitalizados com uma mediana de 2 dias (IQR: 1-3); não foi observada nenhuma morte. Em comparação com os controlos, uma maior proporção de casos era de aborígenes, nascidos prematuros e relataram haver um fumador no domicílio ( $p < 0,001$  para cada) (quadro 1). A proporção de entrevistados com <5 anos que frequentavam creches foi de 59,1% entre os casos ( $n = 87$ ) e 36,6% entre os controlos ( $n = 66$ ) e a mediana de dias que passavam na creche por semana para os casos foi de 3 dias (IQR: 2-4) e para os controlos foi de 2 dias (IQR: 2-3). Uma proporção maior de casos tinha comorbilidades em comparação com os controlos (14,7% vs 4,3%,  $p < 0,001$ ). Um maior número de casos, comparativamente com os que controlos, tomaram antibióticos nos 7 dias que antecederam recrutamento (47,3% vs 2,1%,  $p < 0,001$ ). A proporção de casos e controlos que receberam pelo menos duas doses de VPC foi de 91,3% e 87,8%, respetivamente, e 10,4% dos casos e controlos receberam a vacina contra o influenza na temporada anterior de influenza.

### Vírus respiratórios e bactérias associadas à pneumonia

Dos 230 casos e 230 controlos, foram identificados um ou mais vírus respiratórios em 56,5% e 28,6%, respetivamente (OR: 3,2; IC 95%: 2,1 a 4,7), e foi detetada pelo menos uma espécie bacteriana em 71,7% e 79,5%, respetivamente (OR: 0,6; IC95%: 0,4 a 1,0). A distribuição de vírus e bactérias respiratórias entre casos e controlos encontra-se resumida no quadro 2. A deteção de vírus e bactérias foi observada em 104 casos (45,2%) e em 56 controlos (24,3%). Os casos foram mais propensos do que os controlos a ter múltiplos (dois ou mais) vírus detetados (OR: 5,1, 95% CI: 1,7 a 15,1), mas não múltiplas espécies bacterianas (OR: 1,0; IC 95%: 0,7 a 1,4).

### Patógenos virais

A regressão logística multivariada mostrou que após o ajuste das diferenças demográficas, a exposição aos antibióticos nos últimos 7 dias e a presença de outros patógenos, VSR, MPVH, influenza e adenovírus, foram detetados mais significativamente entre os casos do que entre os controlos com ORa 58,4 (IC 95%: 15,6 a 217,5), 37,2 (IC 95%: 7,8 a 177,7), 10,1 (IC 95%: 1,8 a 57,1) e 12,1 (IC 95%: 1,4 a 104,4), respetivamente (quadro 2). Nenhum dos casos positivos para influenza ( $n = 16$ ) ou controlos ( $n = 3$ ) receberam vacina contra o influenza durante a estação anterior de influenza. A especificação do RV estava disponível para 57 (69%) das 83 amostras positivas (26 casos; 31 controlos). O RV-A foi detetado em 13 casos (50%) e 15 controlos (48,3%), o RV-B em 1 (3,8%) caso e 2 (6,4%) controlos e o RV-C foi detetado em 12 (46,1%) casos e 14 (45,1%) controlos.

Os vírus respiratórios foram detetados mais frequentemente entre as crianças com <5 anos em comparação com os outros grupos etários (figura 1). Mais de 75% dos casos positivos para VSR, VPIH, MPVH e adenovírus foram registados em crianças com menos de 3 anos. Os

**Quadro 1** Características das crianças com pneumonia adquirida na comunidade (casos) e crianças saudáveis (controles), Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017

| Parâmetro                                  | Caso (%), (n = 230) | Controlo (%), (n = 230) | Total (%), (N = 460) |
|--------------------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| <b>Dados demográficos e clínicos</b>       |                     |                         |                      |
| Idade                                      |                     |                         |                      |
| ≤12 meses                                  | 21 (9,1)            | 23 (10)                 | 44 (9,5)             |
| 1-5 anos                                   | 126 (54,7)          | 157 (68,2)              | 283 (61,5)           |
| 6-9 anos                                   | 60 (26,1)           | 27 (11,7)               | 89 (18,9)            |
| Mais de 10 anos                            | 23 (10)             | 23 (10)                 | 46 (10)              |
| Sexo masculino                             | 120 (52,1)          | 122 (53,0)              | 242 (52,6)           |
| Aborígine*                                 | 21 (9,1)            | 2 (0,8)                 | 23 (5,0)             |
| Prematuro*                                 | 32 (13,9)           | 17 (7,3)                | 49 (10,6)            |
| Fumador no domicílio *                     | 38 (16,5)           | 22 (9,5)                | 60 (13,0)            |
| <b>Condições de saúde existentes †</b>     |                     |                         |                      |
| Qualquer comorbidade                       | 34 (14,7)           | 10 (4,3)                | 44 (9,5)             |
| Imunodeficiência                           | 7 (3,0)             | 1 (0,4)                 | 8 (1,7)              |
| Condição imunocomprometida                 | 5 (2,1)             | 0 (0,0)                 | 5 (1,1)              |
| Anomalia cromossômica congénita            | 16 (6,9)            | 4 (1,7)                 | 20 (4,3)             |
| Doença respiratória crónica                | 9 (3,9)             | 2 (0,8)                 | 11 (2,3)             |
| Doença com alteração neuromuscular crónica | 9 (3,9)             | 2 (0,8)                 | 11 (2,3)             |

\* Valor de P <0,001 para a diferença entre os casos e os controlos.

† Nenhuma criança tinha sido submetida a transplante de órgão, um caso tinha doença cardíaca crónica e um caso tinha um implante intracraniano.

vírus respiratórios foram detetados durante todo o ano, com deteção frequente durante os meses de inverno australianos (junho a agosto). O RV foi detetado durante todo o ano, enquanto o VSR, influenza e MPVH foram detetados principalmente entre maio e novembro e o VPIH entre dezembro e abril; a distribuição dos vírus entre os casos e as crianças controlo foi semelhante ao longo do ano (figuras 2 e 3).

## Patógenos bacterianos

A regressão logística multivariada mostrou que a *M. pneumoniae* foi detetada com maior frequência entre os casos do que entre os controlos com ORa 14,5 (IC 95%: 2,2 a 94,8). A frequência de deteção de outras bactérias foi semelhante entre casos e controlos (quadro 2). Dezanove (32,1%) dos 59 casos com *S. pneumoniae* detetados tiveram exposição prévia a antibióticos em comparação com 1 (1,6%) de 61 controlos; para a *H. influenzae*, a proporção foi de 45,3% (34/75) nos casos e 3,2% (2/61) nos controlos; para a *M. catarrhalis*, 29,1% (30/103) nos casos e 2,0% (3/144) nos controlos; para a *S. aureus*, 36,8% (14/38) nos casos e 0% (0/36) nos controlos e para a *M. pneumoniae*, 89,4% (17/19) nos casos e 0% (0/1) nos controlos.

Dado o potencial dos antibióticos para influenciarem a deteção de patógenos bacterianos, a análise foi repetida incluindo apenas os que não tinham tido exposição prévia a antibióticos: além da *M. pneumoniae* (ORa 16,7; IC 95%: 1,6 a 164,8), não foi observada diferença significativa na deteção de *S. pneumoniae* (ORa 0,6; IC 95%: 0,2 a 1,3), *H. influenzae* (ORa 0,9; IC 95%: 0,4 a 1,8), *M. catarrhalis* (ORa 0,7; IC 95%: 0,4 a 1,4) e *S. aureus* (ORa 1,5; IC 95%: 0,7 a 3,5).

Entre as crianças sem exposição prévia a antibióticos, foram observadas poucas diferenças na distribuição de deteção bacteriana por faixa etária (figura 1). Entre os bebés (com idade <1 ano), houve mais casos positivos para *S. pneumoniae* do que nos controlos (6/15, 40% vs 2/23, 8,7%, p = 0,02). A *M. pneumoniae* foi detetada mais comumente em crianças em idade escolar do que em crianças mais jovens. A *M. catarrhalis* foi detetada durante todo o ano, enquanto as *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* e *M. pneumoniae* foram detetadas mais comumente nos meses de inverno (figuras 4 e 5).

## Fração atribuível à população

Estimamos que os vírus respiratórios detetáveis são responsáveis por 44,4% (IC 95%: 33,8% a 53,3%) de toda a pneumonia infantil na Austrália Ocidental (quadro 2). O VSR contribuiu com quase metade deste valor (20,2%, IC 95%: 14,6% a 25,5%) com o MPVH contribuindo com 9,8% (IC 95%: 5,6% a 13,7%), influenza 6,2% (IC 95%: 2,5% a 9,7%) e o adenovírus 4,0% (IC 95%: 1,1% a 7,1%). A única

bactéria detetável que poderia contribuir significativamente para a pneumonia infantil na nossa população foi a *M. pneumoniae* (7,2%, IC 95%: 3,5% a 10,8%).

Não tivemos capacidade de estimar a FAP específica do grupo etário para estes patógenos.

## DISCUSSÃO

Os vírus respiratórios parecem contribuir significativamente para a pneumonia infantil na Austrália Ocidental. Ao recrutar e testar prospectivamente crianças hospitalizadas com pneumonia confirmada radiologicamente e crianças saudáveis contemporâneas, pudemos avaliar a contribuição dos vírus e das bactérias respiratórios comuns para a pneumonia ajustando a prevalência de deteção de base em crianças sem pneumonia. Estimamos que os vírus respiratórios detetáveis contribuem com aproximadamente 44% de toda a pneumonia infantil que requer hospitalização.

Os vírus respiratórios foram detetados na nasofaringe em 57% das crianças com pneumonia, o que é comparável à frequência de deteção de vírus noutros estudos de pneumonia pediátrica.<sup>11 27-29</sup> Como verificado em estudos anteriores, também pudemos detetar vírus respiratórios na nasofaringe de quase um terço dos controlos.<sup>11 13 30</sup> Noutro estudo de caso-controlo emparelhado, os vírus foram detetados com maior frequência (em 86% dos casos e 55% dos controlos); este estudo apenas recrutou crianças durante os meses de inverno, quando a circulação do vírus respiratório é provavelmente maior.<sup>9</sup>

O VSR foi o vírus mais frequentemente detetado em crianças com pneumonia e foi mais comum em crianças com <2 anos. A proporção de crianças com pneumonia em que o VSR foi detetado foi consistente com a relatada em estudos anteriores.<sup>8-10 19 28</sup> Em contraste, no nosso estudo poucas crianças controlo foram positivas para VSR (3%), igualmente de acordo com a literatura publicada.<sup>11 14 20 30</sup> Outro membro da família *paramyxoviridae*, MPVH, foi detetado em 10% dos casos, mas raramente foi detetado nos controlos saudáveis. A elevada OR ajustada para a deteção de VSR e MPVH em crianças com pneumonia implica fortemente estes vírus como prováveis patógenos causadores de pneumonia. O VSR está bem estabelecido como uma das principais causas de infeção do trato respiratório inferior.<sup>31</sup> Este estudo contribui para a crescente evidência de que o MPVH também é um importante patógeno respiratório em crianças pequenas.<sup>9 11 20 32 33</sup>

As crianças com pneumonia também foram mais propensas a ter a gripe detetada. A gripe está bem documentada como causa de infeção respiratória grave e ocasionalmente fatal.<sup>34</sup> Todos os casos e controlos positivos para o influenza não estavam vacinados. A baixa vacinação contra o influenza foi previamente relatada em crianças com pneumonia por influenza confirmada.<sup>35</sup> Consistente com um efeito protetor, uma melhoria na cobertura pela vacina contra o influenza sazonal em crianças reduzirá provavelmente as hospitalizações por pneumonia. O RV foi detetado em proporções semelhantes de crianças com (15%) e sem (21%) pneumonia. Estudos prévios também detetaram o RV em crianças com pneumonia<sup>9 11 27 28</sup>, bem como em crianças aparentemente assintomáticas.<sup>14 36</sup> Este último levanta dúvidas sobre a contribuição do RV na pneumonia.<sup>37</sup> O nosso achado está de acordo com outros estudos caso-controlo que também não mostraram uma contribuição significativa do RV para as infeções respiratórias agudas em crianças.<sup>9 11 38</sup> Embora o RV, particularmente o RV-C, tenha sido associado a sibilância e asma<sup>39</sup> na infância, o seu papel na pneumonia infantil não está estabelecido.

Os nossos números não foram suficientes para determinar que qualquer tipo específico de RV é mais prevalente entre os casos do que nos controlos; um estudo realizado com crianças do Burundi com sintomas do trato respiratório inferior associado ao RV-A com pneumonia e RV-C com sibilância.<sup>40</sup> No entanto, recentemente, utilizando técnicas moleculares avançadas, como a análise transcricional, foi medida uma resposta imune robusta em crianças sintomáticas com RV detetável, substancialmente maior do que em crianças assintomáticas positivas para RV,<sup>41</sup> sugerindo que o papel do RV na infeção respiratória aguda precisa de mais investigação.

A *M. pneumoniae* foi detetada entre os casos com uma frequência semelhante, à relatada em estudos prévios de pneumonia e com particular prevalência entre crianças e adolescentes em idade escolar.<sup>8 10 11</sup> Ao contrário de outros estudos,<sup>42</sup> a *M. pneumoniae* foi iden-

**Quadro 2** Distribuição dos patógenos respiratórios em crianças com PAC (casos) e crianças saudáveis (controles), OR ajustada e não ajustada e fração atribuível à população para cada patógeno respiratório, Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017

| Parâmetro                                      | Caso (%),<br>(n = 230) | Controlo (%),<br>(n = 230) | OR não ajustada<br>(IC 95%) | OR ajustada<br>(IC 95%) * | Estimativa da fração atribuível à<br>população, % (IC 95%) |
|------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Vírus Respiratório</b>                      |                        |                            |                             |                           |                                                            |
| Influenza (qualquer)                           | 16 (6,9)               | 3 (1,3)                    | 5,6 (1,6 a 19,6)            |                           |                                                            |
| Influenza A H1N1                               | 4 (1,7)                | 1 (0,4)                    | 4,0 (0,4 a 36,5)            |                           |                                                            |
| Influenza A H3                                 | 9 (3,9)                | 1 (0,4)                    | 9,3 (1,1 a 74,2)            |                           |                                                            |
| Influenza B                                    | 3 (1,3)                | 1 (0,4)                    | 3,0 (0,3 a 29,3)            |                           |                                                            |
| VSR                                            | 46 (20,0)              | 3 (1,3)                    | 18,9 (5,7 a 61,8)           |                           |                                                            |
| VPIH (qualquer)                                | 11 (4,7)               | 0                          | -                           | -                         | -                                                          |
| VPIH1                                          | 6 (2,6)                | 0                          | -                           | -                         | -                                                          |
| VPIH2                                          | 0                      | 0                          | -                           | -                         | -                                                          |
| VPIH3                                          | 5 (2,1)                | 0                          | -                           | -                         | -                                                          |
| Rinovírus                                      | 35 (15,2)              | 48 (20,8)                  | 0,7 (0,4 a 1,1)             | 1,3 (0,6 a 2,6)           | 3,6 (-0,05 a 12,2)                                         |
| MPVH 23                                        | 23 (10)                | 2 (0,8)                    | 12,6 (2,9 a 54,3)           | 37,2 (7,8 a 177,7)        | 9,8 (5,6 a 13,7)                                           |
| Adenovírus                                     | 10 (4,3)               | 3 (1,3)                    | 3,4 (0,9 a 12,6)            | 12,1 (1,4 a 104,4)        | 4 (1,1 a 7,1)                                              |
| Coronavírus (qualquer)                         | 8 (3,4)                | 11 (4,7)                   | 0,7 (0,2 a 1,8)             | 0,8 (0,1 a 4,4)           |                                                            |
| Coronavírus OC43                               | 5 (2,1)                | 3 (1,3)                    | 0,6 (0,1 a 2,5)             | 0,7 (0,1 a 3,9)           |                                                            |
| Coronavírus NL63                               | 4 (1,7)                | 3 (1,3)                    | 1,3 (0,3 a 6,0)             | 1,5 (0,1 a 21,8)          |                                                            |
| Coronavírus HKU1                               | 1 (0,4)                | 2 (0,8)                    | 0,5 (0,04 a 5,5)            | 0,5 (0,0 a 2724,1)        |                                                            |
| Coronavírus 229E                               | 0                      | 1 (0,4)                    | -                           | -                         |                                                            |
| Pelo menos um vírus respiratório identificado  | 130 (56,5)             | 66 (28,6)                  | 3,2 (2,1 a 4,7)             | 4,7 (2,8 a 7,8)           | 44,4 (33,8 a 53,3)                                         |
| Um vírus                                       | 111 (48,2)             | 62 (26,9)                  |                             |                           |                                                            |
| Dois ou mais vírus                             | 19 (8,2)               | 4 (1,7)                    |                             |                           |                                                            |
| <b>Bactérias</b>                               |                        |                            |                             |                           |                                                            |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                | 59 (25,3)              | 61 (26,5)                  | 0,9 (0,6 a 1,4)             | 0,6 (0,3 a 1,4)           |                                                            |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                  | 75 (32,6)              | 61 (26,5)                  | 1,3 (0,8 a 2,0)             | 0,9 (0,4 a 1,7)           |                                                            |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                   | 103 (44,7)             | 144 (62,6)                 | 0,4 (0,3 a 0,7)             | 0,6 (0,3 a 1,1)           |                                                            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                   | 38 (16,5)              | 36 (15,6)                  | 1,0 (0,6 a 1,7)             | 1,3 (0,6 a 2,9)           |                                                            |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                   | 19 (8,2)               | 1 (0,4)                    | 20,6 (2,7 a 155,3)          | 14,5 (2,2 a 94,8)         | 7,2 (3,5 a 10,8)                                           |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>                    | 0                      | 1 (0,4)                    | -                           |                           |                                                            |
| Pelo menos uma espécie bacteriana identificada | 165 (71,7)             | 183 (79,5)                 | 0,6 (0,4 a 1,0)             | 0,7 (0,4 a 1,2)           |                                                            |
| Uma espécie bactéria                           | 69 (30,0)              | 88 (38,2)                  |                             |                           |                                                            |
| Dois ou mais espécies bacterianas              | 96 (41,7)              | 95 (41,3)                  |                             |                           |                                                            |

\* Ajustado por faixa etária, sexo, prematuridade, estado aborígine, comorbidade, frequência de creches, fumador no domicílio, exposição a antibióticos nos 7 dias anteriores ao recrutamento e presença de outros patógenos.

PAC, pneumonia adquirida na comunidade; MPVH, metapneumovírus humano; VPIH, vírus parainfluenza humano; VSR, vírus sincicial respiratório.

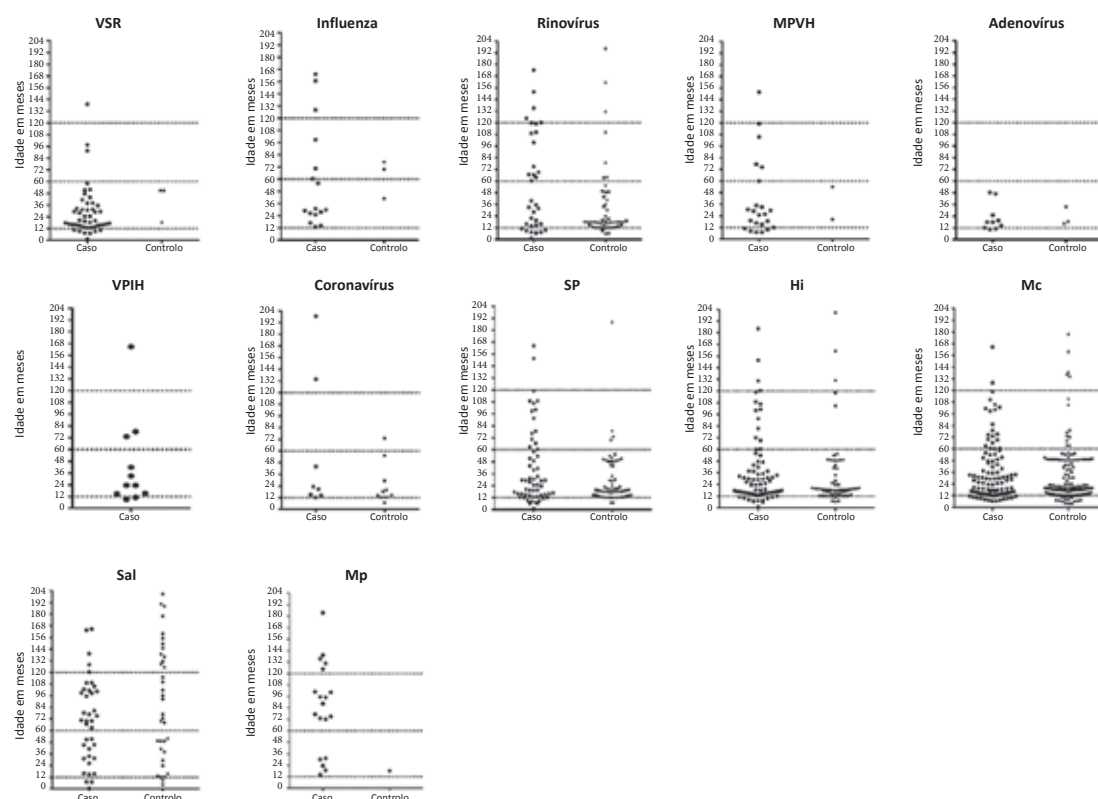
tificada com pouca frequência na nasofaringe dos nossos controles.<sup>11</sup> A *M. pneumoniae* causa mais frequentemente pneumonia atípica não grave. A detecção de *M. pneumoniae* na nasofaringe é relatada em crianças assintomáticas, dificultando ainda mais a interpretação de seu papel clínico na pneumonia. Adicionalmente, existem relatos contraditórios e inconclusivos sobre o tratamento adequado para a *M. pneumoniae*. Revisões e meta-análises recentes concluíram que não existe evidência suficiente sobre a eficácia dos antibióticos em monoterapia ou em associação nas infecções do trato respiratório inferior em crianças associadas a *M. pneumoniae*.<sup>43-45</sup>

As *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* foram detetadas com frequência semelhante em crianças com e sem pneumonia. No entanto, a elevada cobertura da imunização quase eliminou as estirpes patogênicas da vacina de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* nesta população.<sup>6,23</sup> Embora não houvessem diferenças gerais, a *S. pneumoniae* foi detetada com mais frequência entre os lactentes com pneumonia do que nos bebês controles, sugerindo que a *S. pneumoniae* pode permanecer como uma importante causa de pneumonia no início da vida. Embora os nossos resultados sugiram que as bactérias têm uma menor contribuição para a pneumonia infantil do que os vírus, advertimos que não descartamos um papel importante para as bactérias. É plausível, por exemplo, que a infecção bacteriana secundária desempenhe um papel importante em muitos casos de pneumonia viral.<sup>34</sup>

Uma das principais forças de nosso estudo foi o recrutamento contemporâneo de crianças sem pneumonia que foram comparadas por idade aos casos de pneumonia durante todo o período do estudo, que abordou as limitações metodológicas dos estudos caso-controle prévios realizados em meios desenvolvidos na era pós vacinação pneumocócica.<sup>9</sup> No entanto, o nosso estudo tem algumas limitações. Para detetar os vírus e as bactérias respiratórias, recolhemos espécimes biológicos do trato respiratório superior (nasofaringe). O diagnóstico de prováveis agentes infecciosos associados à doença do trato respiratório inferior, como a pneumonia em crianças, baseia-se

frequentemente em aspirados nasofaríngeos minimamente invasivos ou em esfregaços nariz/garganta.<sup>46</sup> O teste de amostras de locais geralmente estéreis (incluindo sangue e fluido pleural para cultura ou PCR) está disponível, mas não foi exigido pelo nosso protocolo. Deve-se notar que, embora a detecção de um patógeno no trato respiratório superior não seja conclusiva da sua associação causal com a doença; no entanto, o teste de crianças sem pneumonia permitiu-nos ter uma melhor estimativa da contribuição para pneumonia ao nível populacional. A nossa capacidade de identificar patógenos respiratórios associados à pneumonia foi limitada pela sensibilidade do teste dos espécimes da nasofaringe para a infecção nas vias aéreas inferiores. As diferenças entre a detecção de patógenos no trato superior e inferior foram demonstradas anteriormente<sup>47</sup>; é plausível que, em alguns casos em que os vírus são detetáveis, o desprendimento do vírus da nasofaringe possa ser insignificante, ou que o derramamento possa estar diminuindo quando as crianças são hospitalizadas com pneumonia. Devido à sensibilidade dos nossos métodos de teste ser provavelmente incompleta, esperamos que estas estimativas da contribuição dos vírus para a pneumonia representem estimativas mínimas. Neste estudo utilizamos ensaios qualitativos por PCR; a determinação da densidade do patógeno através de ensaios quantitativos pode permitir a distinção entre infecção causal e coincidente em casos particulares de pneumonia.<sup>48</sup> Não foram recolhidos, mas os dados sobre os detalhes radiográficos, por exemplo, consolidação lobar ou infiltrado intestinal, dos casos recrutados seriam úteis para avaliar se o padrão radiográfico está associado ao patógeno (bacteriano ou viral ou ambos) detetado na nasofaringe.

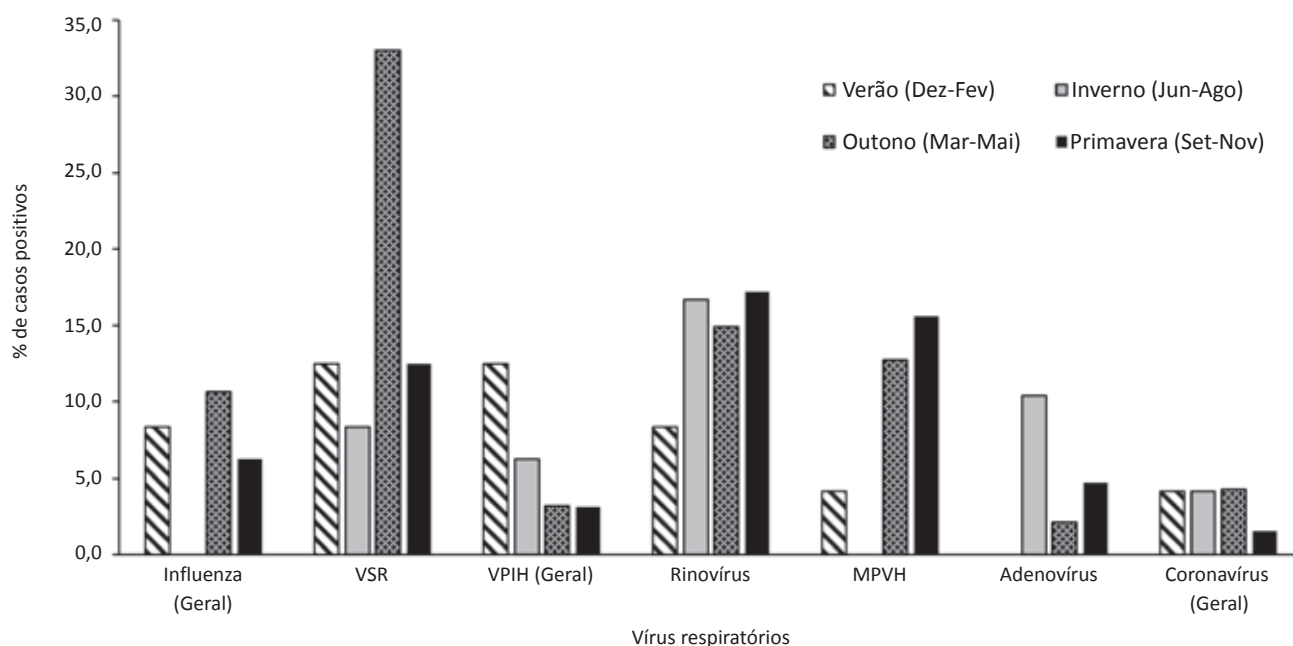
A carga da pneumonia na infância poderia ser reduzida se as vacinas e os tratamentos eficazes contra os vírus estivessem prontamente disponíveis.<sup>49,50</sup> É importante compreender a contribuição de cada vírus para a pneumonia para informar e priorizar o desenvolvimento de vacinas. A Austrália possui uma infraestrutura de saúde bem estabelecida, com elevadas taxas de cobertura de imunização. Espera-se que as conclusões do nosso estudo sejam generalizáveis



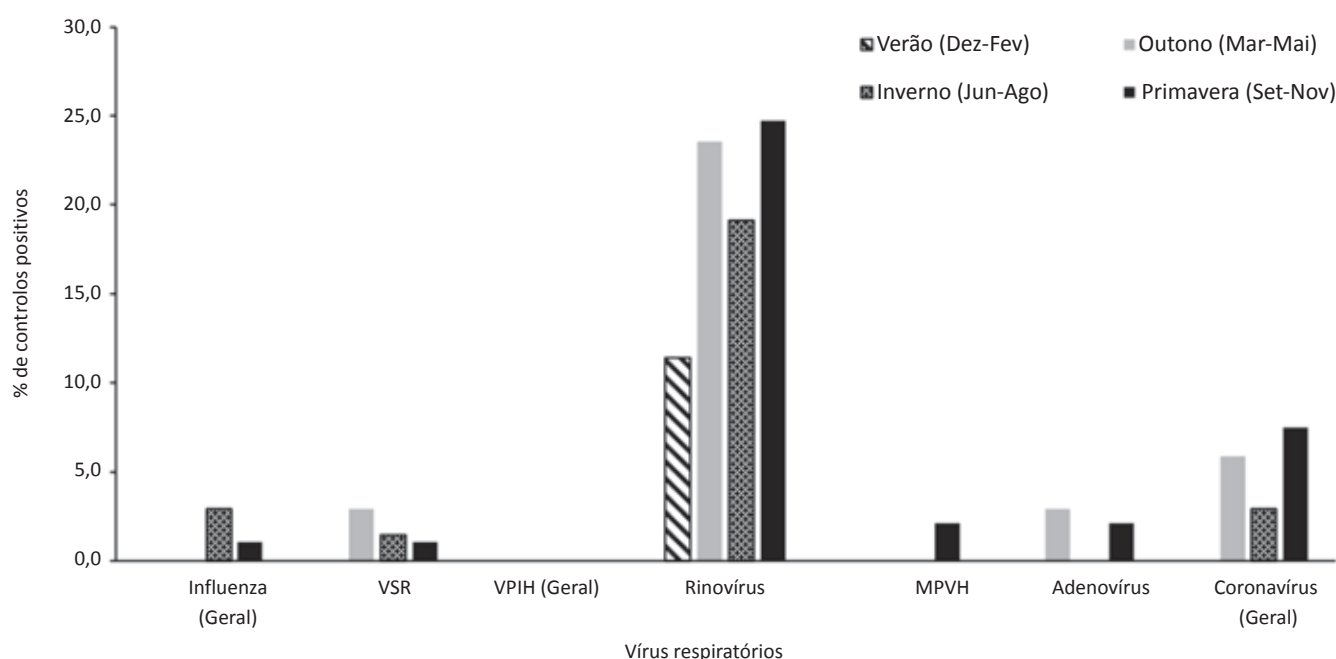
**Figura 1** Distribuição de patógenos respiratórios pela idade do participante (em meses); as linhas de pontos referem-se a discriminação por grupo etário entre os participantes do estudo; para bactérias, como *Haemophilus influenzae* (Hi), *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Moraxella catarrhalis* (Mc) e *Staphylococcus aureus* (Sau), apenas foram incluídas as crianças sem exposição prévia a antibióticos e a *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) incluiu todas as crianças.

para cenários desenvolvidos semelhantes, mas não necessariamente para países com poucos recursos, muito populosos, com diferentes padrões sociais e com baixa cobertura de imunização. No entanto, notamos que os nossos dados são comparáveis aos dados de estudos de caso-controle de países com elevado, médio e baixo rendimento.<sup>15 20 30</sup> Até ao momento este é o estudo mais abrangente que descreveu a contribuição de patógenos respiratórios para a pneumonia infantil na Austrália e um dos poucos estudos de caso-controle sobre pneumonia infantil em cenários de elevado rendimento da era da VPC. Descobrimos que os vírus respiratórios são um dos principais contribuidores para a pneumonia infantil. O VSR

parece ser responsável por uma proporção substancial da pneumonia viral e deve continuar a ser um foco para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de tratamento. A carga da pneumonia por MPVh pode ter sido subvalorizada até agora. Os dados deste estudo podem servir como características *baseline* para avaliar a eficácia das vacinas virais após a sua disponibilização. Estudos futuros devem ter como objetivo o desenvolvimento de uma ferramenta de diagnóstico precisa que diferencie com segurança a pneumonia viral da bacteriana para permitir terapêuticas antivirais direcionadas e o uso mais criterioso dos antibióticos no tratamento da pneumonia infantil.



**Figura 2** Distribuição dos vírus respiratórios na nasofaringe de crianças com pneumonia adquirida na comunidade (grupo de casos), por estações, Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017. MPVH, metapneumovírus humano; VPIH, vírus parainfluenza humano; VSR, vírus sincicial respiratório.



**Figura 3** Distribuição dos vírus respiratórios na nasofaringe de crianças saudáveis (grupo controle), por estações, Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017. MPVH, metapneumovírus humano; VPIH, vírus parainfluenza humano; VSR, vírus sincicial respiratório.

#### Afiliações dos autores

<sup>1</sup> Divisão de Pediatria, Faculdade de Medicina, Faculdade de Saúde e Ciências Médicas, Universidade da Austrália Ocidental, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>2</sup> Centro de Vacinas e Doenças Infeciosas Wesfarmers, Telethon Kids Institute, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>3</sup> Departamento de Doenças Infeciosas, Perth Children's Hospital, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>4</sup> Departamento de Microbiologia, PathWest Laboratory Medicine WA, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>5</sup> Escola de Ciências Biomédicas, Faculdade de Saúde e Ciências Médicas, Universidade da Austrália Ocidental, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>6</sup> Departamento de Urgência, Perth Children's Hospital, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>7</sup> Divisão de Medicina de Urgência, Faculdade de Medicina, Faculdade de Saúde e Ciências Médicas, Universidade da Austrália Ocidental, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>8</sup> Departamento de pediatria geral, Perth Children's Hospital, Perth, Austrália Ocidental, Austrália

<sup>9</sup> Escola de Saúde da Mulher e da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de New South Wales, Sydney, Nova Gales do Sul, Austrália

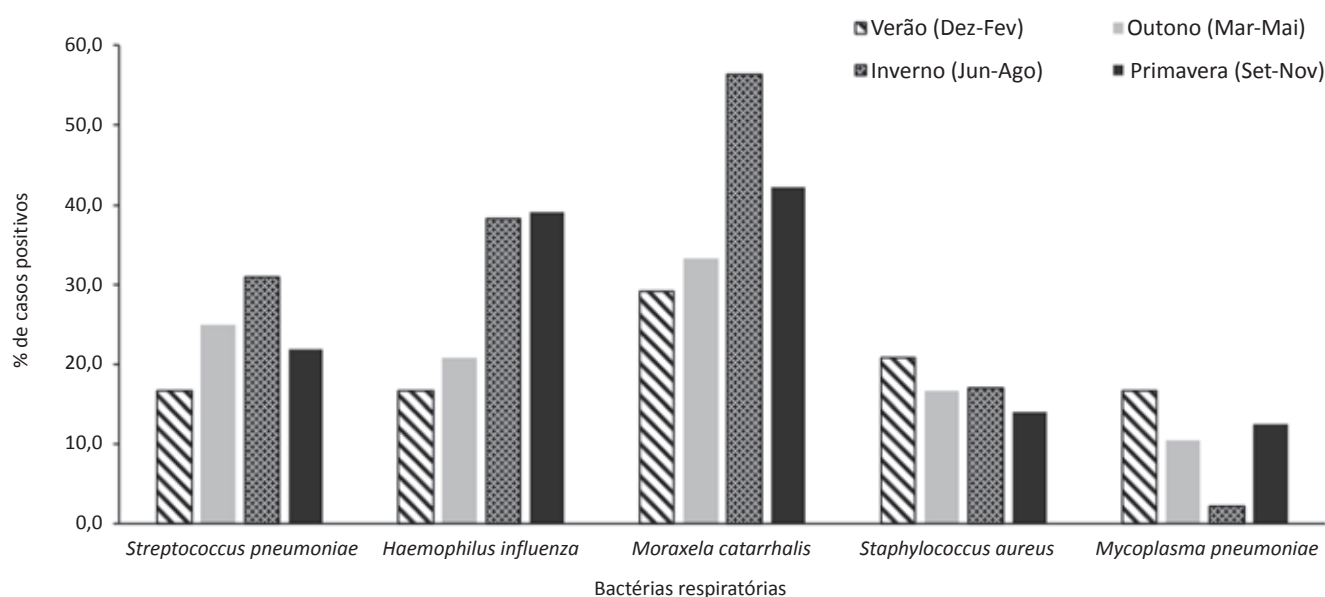
**Agradecimentos** Os autores agradecem a todos os participantes do estudo e seus pais pela sua participação neste estudo. Os autores também agradecem aos enfermeiros e médicos dos departamentos de urgência e pediatria geral e ambulatório do Princess Margaret Hospital para Crianças, funcionários da clínica de imunização local, Perth, Austrália Ocidental, por ajudarem no recrutamento dos participantes do estudo. Os autores também agradecem a todos os enfermeiros e assistentes de investigação do Vaccine Trial Group, do Telethon Kids Institute, que recrutaram participantes para o estudo e recolheram e processaram amostras do estudo. O Telethon Kids Institute reconhece os aborígenes e as pessoas do povo do Estreito de

Torres como os guardiões tradicionais da terra e das águas da Austrália. Também reconhece os Nyoongar Wadjuk, Yawuru, Kariyarra e Kurna Elders, o seu povo e as suas terras em que o Instituto está localizado e procuram a sua sabedoria para os seus trabalhos de modo a melhorar a saúde e o desenvolvimento de todas as crianças.

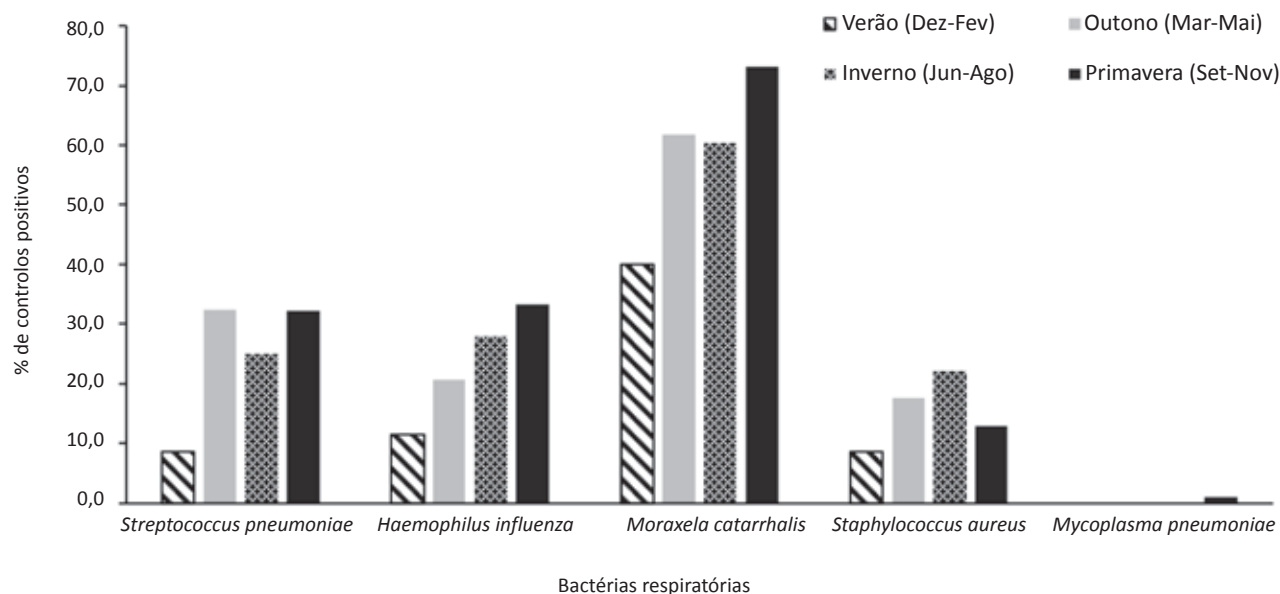
**Colaboradores** MUB: Recrutamento dos participantes, recolha de dados, recolha de amostras, análise de dados, primeiro rascunho do manuscrito e versões subsequentes. TLS: Conceção do estudo, supervisão da recolha de dados, supervisão da análise dos dados, revisão crítica do manuscrito. RW: Recrutamento dos participantes, recolha de dados, recolha de espécimes, revisão crítica do manuscrito. JL: Teste laboratorial, revisão crítica do manuscrito. TR: Teste laboratorial, revisão crítica do manuscrito. CG: Teste laboratorial, revisão crítica do manuscrito. CdG: Teste laboratorial, revisão crítica do manuscrito. MLB: Conceção do estudo, apoio à recolha de dados, revisão crítica do manuscrito. RBT: Supervisão dos testes laboratoriais, interpretação dos achados laboratoriais, revisão crítica do manuscrito. L-ASK: Supervisão dos testes laboratoriais, interpretação dos achados laboratoriais, revisão crítica do manuscrito. CS: Teste laboratorial, revisão crítica do manuscrito. ACM: Conceção do estudo, apoio à recolha de dados, revisão crítica do manuscrito. PCR: Conceção do estudo, revisão crítica do manuscrito. DWS: Conceção do estudo, supervisão dos testes laboratoriais, interpretação dos achados laboratoriais e revisão crítica do manuscrito. AJ: conceção do estudo, revisão crítica do manuscrito. CCB: conceção do estudo, supervisão da recolha de dados, interpretação das análises laboratoriais, supervisão da análise dos dados, revisão crítica do manuscrito.

**Financiamento** O financiamento para o estudo foi concedido pelo Telethon-Perth Children's Hospital Research Fund, Perth Children's Hospital Foundation e pelo Telethon Kids Institute. O TLS e o CCB são suportados pelo NHMRC Career Development Fellowships.

**Conflitos de interesses** PCR recebe subvenções da GlaxoSmithKline, Novavax, Medimmune e Janssen não relacionadas com o trabalho submetido; L-ASK tem uma patente WO2005108580A1 licenciada para a Pfizer.



**Figura 4** Distribuição das bactérias na nasofaringe de crianças com pneumonia adquirida na comunidade (grupo de casos), por estações, Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017.



**Figura 5** Distribuição das bactérias na nasofaringe de crianças saudáveis (grupo controlo), por estações, Perth, Austrália Ocidental, maio de 2015 a outubro de 2017.

**Consentimento do doente** Foi obtido o consentimento informado por escrito dos pais/responsáveis legais de todos os participantes do estudo.

**Aprovação ética** O protocolo foi aprovado pelo Human Research Ethics Committee do Princess Margaret Hospital (PMH HREC REF 2014117EP).

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisado externamente por pares.

**Acesso aberto** Este é um artigo de acesso aberto distribuído de acordo com a licença Non Commercial Creative Commons Attribution (CC BY-NC 4.0), que permite que outros o distribuam, adaptem, construam com base no trabalho com fins não comerciais e licenciem os seus trabalhos derivados com termos diferentes, desde que o trabalho original seja devidamente citado, e sejam respeitados os devidos créditos, que sejam indicadas quaisquer alterações e a utilização não tenha fins comerciais. Consultar: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## REFERÊNCIAS

- Walker CLF, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet* 2013;381:1405–16.
- Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:60–9.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008;86:408–16.
- Burgner D, Richmond P. The burden of pneumonia in children: an Australian perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:94–100.
- Moore H, Burgner D, Carville K, et al. Diverging trends for lower respiratory infections in non-Aboriginal and Aboriginal children. *J Paediatr Child Health* 2007;43:451–7.
- Fathima P, Blyth CC, Lehmann D, et al. The impact of pneumococcal vaccination on bacterial and viral pneumonia in western Australian children: record linkage cohort study of 469589 births, 1996–2012. *Clin Infect Dis* 2018;66:1075–85.
- Griffin MR, Mitchell E, Moore MR, et al. Declines in pneumonia hospitalizations of children aged <2 years associated with the use of pneumococcal conjugate vaccines - Tennessee, 1998–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:995–8.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293–8.
- Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015;70:847–53.
- Covey-Macherel M, Galetto-Lacour A, Gervais A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr* 2009;168:1429–36.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015;372:835–45.
- Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas AL, Fontoura MH, et al. Respiratory viruses among children with non-severe community-acquired pneumonia: A prospective cohort study. *J Clin Virol* 2018;105:77–83.
- Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent detection of respiratory viruses without symptoms: toward defining clinically relevant cutoff values. *J Clin Microbiol* 2011;49:2631–6.
- Moore HC, Jacoby P, Taylor A, et al. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic Aboriginal and non-Aboriginal children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:540–5.
- Bénet T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, et al. Microorganisms associated with pneumonia in children <5 years of age in developing and emerging countries: the gabriel pneumonia multicenter, prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 2017;65:604–12.
- Nuzul KM. Progress toward a respiratory syncytial virus vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23:186–8.
- Karron RA, San Mateo J, Thumar B, et al. Evaluation of a live-attenuated human parainfluenza type 1 vaccine in adults and children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:e143–e146.
- Márquez-Escobar VA. Current developments and prospects on human metapneumovirus vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:419–31.
- Berkley JA, Munywoki P, Ngama M, et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan infants and children. *JAMA* 2010;303:2051–7.
- Mathisen M, Strand TA, Valentiner-Branth P, et al. Respiratory viruses in nepalese children with and without pneumonia: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:731–5.
- Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, et al. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case-control study protocol. *BMJ Open* 2018;8:e020646.
- Australian Bureau of Statistics, 2018. Australian demographic statistics, September 2017 <http://www.abs.gov.au/Population> (cited 5 Apr 2018).
- National Centre For Immunisation Research & Surveillance, 2016. Annual immunisation coverage report 2016 <http://www.ncirs.edu.au/assets/surveillance/coverage/NCIRS-Annual-Immunisation-Coverage-Report-2016.pdf> (cited 2 Apr 2018).

- Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ* 2005;83:353–9.
- Lee WM, Lemanske RF, Evans MD, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:886–91.
- Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics* 1993;49:865–72.
- Berg AS, Inchley CS, Aase A, et al. Etiology of pneumonia in a pediatric population with high pneumococcal vaccine coverage: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:e69–e75.
- Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, et al. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: high rate of viral coinfection. *J Med Virol* 2008;80:1843–9.
- Nascimento-Carvalho CM, Ribeiro CT, Cardoso MR, et al. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:939–41.
- Kelly MS, Smieja M, Luinstra K, et al. Association of respiratory viruses with outcomes of severe childhood pneumonia in Botswana. *PLoS One* 2015;10:e0126593.
- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017;390:946–58.
- Ali A, Khawaja AR, Bashir MZ, et al. Role of human metapneumovirus, influenza A virus and respiratory syncytial virus in causing WHO-defined severe pneumonia in children in a developing country. *PLoS One* 2013;8:e74756.
- Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Ruuskanen O, et al. Sole infection by human metapneumovirus among children with radiographically diagnosed community-acquired pneumonia in a tropical region. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5:285–7.
- Blyth CC, Webb SA, Kok J, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:168–76.
- Grijalva CG, Zhu Y, Williams DJ, et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA* 2015;314:1488–97.
- Jartti T, Jartti L, Peltola V, et al. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1103–7.
- Lu QB, Wu Y, Wang LY, et al. Molecular epidemiology of human rhinovirus in children with acute respiratory diseases in Chongqing, China. *Sci Rep* 2014;4:6686.
- Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, et al. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *J Med Virol* 2010;82:1282–90.
- Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37:1037–42.
- Esposito S, Daleno C, Baggi E, et al. Circulation of different rhinovirus groups among children with lower respiratory tract infection in Kiremba, Burundi. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3251–6.
- Heinonen S, Jartti T, Garcia C, et al. Rhinovirus detection in symptomatic and asymptomatic children: value of host transcriptome analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:772–82.
- Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med* 2013;10:e1001444.
- Biondi E, McCulloh R, Alverson B, et al. Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review. *Pediatrics* 2014;133:1081–90.
- Blyth CC, Gerber JS. Macrolides in children with community-acquired pneumonia: panacea or placebo? *Pediatr Infect Dis Soc* 2018;7:71–7.
- Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD004875.
- Hammitt LL, Murdoch DR, Scott JA, et al. Specimen collection for the diagnosis of pediatric pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 2):S132–9.
- Blyth CC, Iredell JR, Dwyer DE. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361:2493.
- Feikin DR, Fu W, Park DE, et al. Is Higher viral load in the upper respiratory tract associated with severe pneumonia? Findings from the PERCH Study. *Clin Infect Dis* 2017;64(suppl 3):S337–S346.
- The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *The IMPact-RSV Study Group. Pediatrics* 1998;102:531–7.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:23–9.

## ARTIGO ORIGINAL

# O efeito dos padrões de crescimento precoce e a função pulmonar no desenvolvimento da asma infantil: um estudo de base populacional

Maribel Casas,<sup>1,2,3,4,5</sup> Herman T den Dekker,<sup>1,2,6</sup> Claudia J Kruithof,<sup>1,6</sup> Irwin K Reiss,<sup>7</sup> Martine Vrijheid,<sup>3,4,5</sup> Jordi Sunyer,<sup>3,4,5</sup> Johan C de Jongste,<sup>2</sup> Vincent W V Jaddoe,<sup>1,6,8</sup> Liesbeth Duijts<sup>2,6,7</sup>

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thorax-jnl-2017-211216>).

Para saber as afiliações numeradas, consulte o final do artigo.

## Correspondência para

Dr Maribel Casas, The Generation R Study Group, Erasmus MC, University Medical Centre, Roterdaam 3015 GD, Holanda; maribel.casas@isglobal.org

Recebido a 26 de outubro de 2017

Revisto a 11 de junho de 2018

Aceite a 9 de julho de 2018

Publicado inicialmente *online* a 31 de julho de 2018

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212341>



© Autor(es) (ou o(s) seu(s) empregador(es)) 2018. Não é permitida a utilização com fins comerciais. Consultar direitos e permissões. Publicado pela BMJ.



## RESUMO

**Enquadramento** O ganho de peso inicial está associado a uma menor função pulmonar e a maior risco de asma na infância. Os padrões individuais detalhados de crescimento na infância podem ser melhores preditores de morbidade respiratória na infância do que a diferença entre as duas medidas de peso e altura. Avaliamos as associações dos padrões de crescimento na primeira infância com a função pulmonar e a asma aos 10 anos de idade e se o índice de massa corporal atual (IMC) da criança influenciou qualquer associação.

**Métodos** Derivamos o pico de velocidade de crescimento em altura e peso, IMC no pico da adiposidade e a idade no pico da adiposidade a partir dos dados de peso e altura medidos longitudinalmente nos primeiros 3 anos de vida de 4435 crianças recrutadas para um estudo de coorte prospectivo de base populacional. Aos 10 anos de idade, foi realizada espirometria e a asma atual foi avaliada através de questionário. Os outcomes da espirometria incluíram capacidade vital forçada (FVC), volume expiratório forçado em 1 s (FEV<sub>1</sub>), relação FEV<sub>1</sub> / FVC e fluxo expiratório forçado após expiração de 75% da capacidade vital (FEF<sub>75</sub>).

**Resultados** O maior pico de velocidade do peso foi associado a uma maior FVC, mas a um menor FEV<sub>1</sub> / FVC e FEF<sub>75</sub>. Um maior IMC no pico da adiposidade foi associado a maior FVC e FEV<sub>1</sub>, mas a menor FEV<sub>1</sub> / FVC e FEF<sub>75</sub>. Uma idade mais avançada no pico da adiposidade foi associada com maior FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> / FVC e FEF<sub>75</sub>, particularmente em crianças que apresentavam tamanho pequeno à nascença, e nos rapazes a uma menor probabilidade de asma atual. O IMC atual da criança apenas explicou as associações entre o pico de velocidade do peso e o IMC no pico da adiposidade com a FVC e com o FEV<sub>1</sub>. O pico de velocidade da altura não foi consistentemente associada a compromisso da função pulmonar ou asma.

**Conclusão** O pico de velocidade do peso e o IMC no pico da adiposidade foram associados a redução da permeabilidade das vias aéreas em relação ao volume pulmonar, enquanto a idade no pico de adiposidade associou-se a maiores parâmetros da função pulmonar e menor risco de asma aos 10 anos, particularmente nos rapazes.

## INTRODUÇÃO

A primeira infância é uma idade crítica para o desenvolvimento de doenças respiratórias no futuro.<sup>1</sup> Nos últimos anos, vários estudos relataram uma associação entre o ganho de peso na primeira infância e o desenvolvimento de asma.<sup>2–18</sup> O mecanismo subjacente proposto é que o ganho de peso na infância leva a adaptações no desenvolvimento dos pulmões e das vias aéreas, resultando na redução do calibre das vias aéreas e limitação do fluxo aéreo.<sup>19</sup> No entanto, os resultados de estudos que avaliam a influência do ganho de peso na infância no calibre das vias aéreas, refletido nos valores da função pulmonar, têm sido inconsistentes.<sup>3,5,14,16–18 20–22</sup> A maioria destes estudos observou que o ganho

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Serão os padrões individuais de crescimento na infância, derivados do peso medido longitudinalmente e altura nos primeiros 3 anos de vida, bons preditores do desenvolvimento da função pulmonar e do risco de asma mais tarde na infância?

### Que conclusão foi alcançada?

► Um maior pico de velocidade do peso e índice de massa corporal no pico da adiposidade estão associados a menor permeabilidade das vias aéreas em relação ao volume pulmonar aos 10 anos, independentemente do peso atual da criança, enquanto o pico de adiposidade numa idade mais avançada favorece a saúde respiratória, particularmente nos rapazes.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Utilizando os dados de um grande estudo prospectivo de base populacional, demonstramos que os padrões individuais detalhados de crescimento na primeira infância afetam a saúde respiratória até aos 10 anos de idade.

de peso na infância está associado a um maior volume pulmonar e fluxo aéreo<sup>14 18 20–23</sup>, mas outros relataram menor fluxo de ar em relação ao ganho de peso pós-natal.<sup>3 5 16 17</sup> Nestes estudos, o ganho de peso foi geralmente definido como a diferença em duas medidas de crescimento. Os padrões de crescimento longitudinais individuais detalhados e específicos podem ser melhores preditores da função pulmonar e do desenvolvimento de asma mais tarde na vida. Relatamos anteriormente que a velocidade de ganho de peso e, particularmente, o índice de massa corporal no pico da adiposidade (IMCPA) estavam associados a um maior risco de sibilância na idade pré-escolar.<sup>24</sup> Poucos outros estudos utilizaram curvas de crescimento para estudar a sua influência na morbidade respiratória na infância<sup>3 4 6 10</sup> e apenas um avaliou a função pulmonar,<sup>3</sup> demonstrando que a limitação do fluxo aéreo aos 15 anos de idade estava associada ao ganho de peso precoce.<sup>3</sup> Este estudo não avaliou a influência do IMCPA. Além disso, não está claro se a sensibilização alérgica, a história materna de asma ou atopia e o estado de peso atual da criança influenciam a associação de ganho de peso precoce com a função pulmonar e a asma.

**Para citar:** Casas M, den Dekker HT, Kruithof CJ, et al. Thorax 2018;73:1137–1145.

Examinamos as associações dos padrões de crescimento na primeira infância com a função pulmonar e a asma aos 10 anos de idade, e examinamos o potencial efeito da modificação da história de asma ou da atopia materna, *outcomes* do nascimento, sensibilização alérgica da criança e índice de massa corporal (IMC) aos 10 anos de idade. Estes padrões de crescimento na primeira infância incluíram pico de velocidade de altura e peso (PVA e PVP, respectivamente), que ocorrem por volta de 1 mês de idade,<sup>25</sup> e IMCPA e idade no pico da adiposidade (IDADEPA) que geralmente ocorre por volta dos 9 meses.<sup>26</sup>

## MÉTODOS

### Desenho

O estudo foi incorporado no *Generation R Study*, um estudo de coorte prospectivo de base populacional a partir da vida fetal em diante conduzido em Roterdão, Holanda.<sup>27</sup> As grávidas elegíveis foram as que viviam na área onde se estava a realizar estudo no momento do parto e tiveram uma data de parto entre abril de 2002 e janeiro de 2006. A maioria das grávidas foi recrutada na primeira consulta pré-natal (idade gestacional <18 semanas), embora o recrutamento fosse permitido até o parto. Foram incluídas no estudo de 9778 mães no total. As grávidas foram seguidas a cada consulta pré-natal (início, meio e fim da gravidez) e no parto. Após o nascimento, as crianças foram seguidas aos 2, 3, 4, 6, 11, 12, 14, 18, 24, 30, 36, 45 e 48 meses e aos 6 e aos 9 anos. Em cada visita de seguimento, foi aplicado um questionário aos pais e foi realizado um exame físico à criança para avaliar o seu crescimento, saúde e desenvolvimento físico e mental. O protocolo do estudo foi aprovado pelo *Medical Ethical Committee of the Erasmus Medical Center*, Roterdão (MEC 40020.078.12 / 2012/165).

### Padrões de Crescimento Longitudinal na Primeira Infância

Equipas bem treinadas mediram o peso e a altura aos 1, 2, 3, 4, 6, 11, 14, 18, 24 e 36 meses de idade, com base no programa de assistência nacional da Holanda. A mediana das medições de crescimento pós-natal (ou seja, peso e altura) foi de 5 (intervalo de 90%: 3-8); crianças com menos de três medições foram excluídas do modelo. O PVA e o PVP na primeira infância foram derivados utilizando o modelo de Reed<sup>1</sup> para rapazes e raparigas separadamente, considerando as medidas de crescimento dos 0 aos 3 anos de idade, incluindo peso e comprimento à nascença. O IMCPA e a IDADEPA foram derivados utilizando um modelo de efeitos mistos cúbicos ajustado em *log* (IMC) desde os 14 dias até aos 1,5 anos, incluindo o sexo como covariável, como descrito anteriormente.<sup>25</sup> Para cada criança, o máximo da curva (isto é, pico máximo de adiposidade) foi considerado para obter o IMCPA e a IDADEPA. O pico de adiposidade é definido como a idade onde se regista o IMC máximo entre os 14 dias e os 1,5 anos<sup>26</sup>; portanto, as medições realizadas após os 1,5 anos não foram incluídas no modelo. Este aspeto contrasta com o PVP e o PVA, que são considerados como tendo atingido o pico em idades diferentes. Está disponível uma descrição detalhada destes modelos no arquivo suplementar *online*. O PVA, PVP, IMCPA e IDADEPA foram expressos como *scores* do DP (SDP).

### Função pulmonar na infância e asma

Aos 10 anos de idade foi realizada uma espirometria (média: 9,8 anos; DP: 0,3) de acordo com as *guidelines* da *American Thoracic Society / European Respiratory Society*. Os parâmetros da função pulmonar incluíram a capacidade vital forçada (FVC) como medida do volume pulmonar e volume expiratório forçado num 1 s (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub> / FVC e fluxo expiratório forçado após expiração de 75% da capacidade vital (FEF<sub>75</sub>), o que reflete a redução da permeabilidade das vias aéreas nas doenças pulmonares obstrutivas como a asma.<sup>28,29</sup> As variáveis funcionais pulmonares foram convertidas em *scores* z ajustados por sexo, estatura, idade e etnia, de acordo com os valores de referência da *Global Lung Function Initiative*.<sup>30</sup> A informação sobre se o médico alguma vez tinha diagnosticado asma foi obtida aos 10 anos de idade através de questionários. Definimos asma atual como já tendo sido diagnosticado com asma por um médico e com sibilos nos últimos 12 meses ou utilização de medicação inalatória nos últimos 12 meses.

## Covariáveis

As informações sobre as características maternas, incluindo a idade na data do recrutamento, IMC pré-concepcional, escolaridade, história de asma ou atopia, ter um animal de estimação, stresse psicológico durante a gravidez, paridade e tabagismo durante a gravidez foram obtidas a partir de questionários realizados durante a gravidez. O stresse psicológico materno durante a gravidez foi obtido através de um questionário realizado na 20ª semana de gestação (variação entre 18 e 25 semanas) utilizando o *Brief Symptom Inventory* (BSI),<sup>31</sup> uma versão resumida do *Symptom Checklist 90* (SCL-90). O BSI é um instrumento de auto-relato com boa fiabilidade e validade. Para o estudo atual, foi utilizada a escala de depressão de 6 itens, que foi previamente publicada detalhadamente.<sup>32</sup> Com base nos valores de coorte holandeses,<sup>33</sup> as mães foram categorizadas como sensíveis a stresse psicológico clinicamente significativo (sim / não) quando tinham uma pontuação maior que 0,71 na escala de stresse geral. As alterações hipertensivas gestacionais maternas, diabetes gestacional e, sexo da criança, idade gestacional e peso à nascença foram obtidas a partir dos registos da parteira e do hospital. A etnia foi baseada no país de nascimento dos pais.<sup>34</sup> Os questionários pós-natais forneceram informações sobre o aleitamento materno, frequência de creches, infeções do trato respiratório inferior e tabagismo passivo no primeiro ano. Aos 10 anos de idade foi determinada, a sensibilização alérgica por inalação para os cinco alérgenos inalatórios mais comuns (ácaros domésticos, relva, bétula, gato e cão) através de um teste cutâneo (ALK-Abelló, Almere, Holanda), utilizando o Método de "área verificada".<sup>35</sup> Aos 10 anos de idade foram medidos o comprimento e o peso e foi calculado o IMC (em kg/m<sup>2</sup>) ajustado para idade e sexo.<sup>36</sup>

## Análise estatística

Utilizamos modelos de regressão linear e logística para avaliar a associação dos padrões de crescimento na primeira infância com a função pulmonar e asma atual, respetivamente. Todos os modelos foram ajustados no início para o sexo e idade da criança no momento da avaliação dos *outcomes* respiratórios (modelo minimamente ajustado), e foram realizados ajustes sequenciais para as características maternas (idade materna no recrutamento, IMC pré-concepcional e paridade), características socioeconómicas (escolaridade materna, etnia da criança e tabagismo materno durante a gravidez), história materna de asma ou atopia, stresse psicológico materno durante a gestação, *outcomes* do parto (peso à nascença e idade gestacional) e características da criança (frequência de creche, infeções do trato respiratório inferior e tabagismo passivo ao 1 ano de idade). As covariáveis foram incluídas com base na literatura anterior<sup>3 10 12 24</sup> se estivessem associadas às exposições e *outcomes* (*p* < 0,05) (figura complementar *online* S1). Como os padrões de crescimento na infância e os parâmetros da função pulmonar dependem do sexo, estratificamos todas as análises por sexo. A modificação do efeito pela história materna de asma ou atopia, parto prematuro, pequeno para a idade gestacional e sensibilização alérgica por inalação das crianças, foi avaliada pela inclusão dos termos de interação no modelo e análise estratificada (*p* < 0,05). Definimos parto pré-termo como tendo nascido antes das 37 semanas de gestação e sendo pequeno para a idade gestacional (abaixo do percentil 10 do peso à nascença ajustado para a idade gestacional). Também avaliamos a potencial mediação por padrões de sibilância<sup>24</sup> e o IMC da criança aos 10 anos de idade. Primeiro, testamos se estas variáveis cumpriam as condições para atuar como mediadores: (i) o mediador está associado à exposição; (ii) o mediador está associado ao *outcome*; e (iii) uma associação anterior significativa entre a exposição e o *outcome* deixa de ser significativa quando o mediador é incluído como um fator de confusão nos modelos; no nosso caso, estabelecemos que para realizar uma análise de mediação, um coeficiente tinha que mudar mais de 10%. Em segundo lugar, como os parâmetros da função pulmonar estão potencialmente correlacionados, construímos um modelo de equações estruturais para melhor estimar o efeito da mediação (figura suplementar *online* S2). Finalmente, avaliamos a sensibilidade do efeito da mediação causal média estimada (MCME) ao efeito de confusão não medido do *outcome* do mediador. Esta análise de sensibilidade estima o quão grande tem que ser a correlação (*r*) entre os fatores de confusão não medidos e a variância residual do modelo de mediador-*outcome* para a MCME desaparecer (MCME = 0).

Quanto maior o valor de  $r$ , menos sensível é a MCME para o efeito de confusão não medido. Também realizamos uma análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados da função pulmonar, excluindo as crianças que não conseguiram realizar curvas espirométricas reprodutíveis, as que receberam medicamentos para asma nos últimos 12 meses ou 48 horas antes da espirometria e crianças com asma. Como fizemos um total de 20 comparações (quatro exposições  $\times$  cinco *outcomes*), tivemos 64% de probabilidade de observar pelo menos um efeito significativo devido ao acaso [ $1 - (0,05)^{20}$ ]. Portanto, aplicamos a correção de Bonferroni ajustando o nível alfa para 0,003 ( $0,05 / 20$ ). Para contabilizar potenciais vieses de seleção devido a perdas para o seguimento, quando apenas foram incluídos os participantes com informações disponíveis sobre as exposições e *outcomes*, utilizamos a ponderação inversa de probabilidade. Em resumo, utilizamos a informação disponível para todos os participantes aos 10 anos de idade, com consentimento informado por escrito, para prever a probabilidade de inclusão na análise, e usamos o inverso dessas probabilidades como peso nas análises para que os resultados fossem representativos para as populações da coorte aos 10 anos de idade. Para reduzir a probabilidade de viés devido à falta de dados, realizamos a imputação múltipla dos valores em falta para as covariáveis, onde foram gerados e analisados 10 grupos de dados utilizando as regras de combinação padrão para imputações múltiplas.<sup>37,38</sup> Não foram encontradas grandes diferenças nas distribuições de covariáveis entre o observado e os conjuntos de dados imputados (quadro 1). As estimativas dos efeitos são apresentadas como *scores*  $z$  de FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub>, ou OR para a asma atual com seus IC95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o *software* estatístico Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA).

## RESULTADOS

Das 5861 crianças cujos pais deram consentimento informado por escrito aos 10 anos, 4435 foram incluídas na presente análise (figura suplementar online S3). As características das mães e dos seus filhos são apresentadas no quadro 1. A asma atual foi relatada em 8% das crianças com 10 anos de idade. Todas as covariáveis diferiram entre as incluídas e as excluídas deste estudo, além da história materna de asma ou atopia, ter animais de estimação, alterações de hipertensões gestacionais, sexo da criança, amamentação, infecções do trato respiratório inferior e tabagismo passivo ao 1 ano (quadro suplementar online S1).

Um maior PVA foi associado com um menor *score*  $z$  do FEF<sub>75</sub> nos rapazes ( $-0,01$  (IC95%  $-0,01$  a  $-0,00$ ) por aumento dos SDP), mas não nas raparigas ( $-0,00$  (IC95%  $-0,01$  a  $0,00$ ) por aumento dos SDP), embora as diferenças entre os sexos não tenham sido significativas ( $p = 0,68$ ) (figura 1 e quadro suplementar online S2). Um maior PVP foi associado a um maior *score*  $z$  do FVC ( $0,03$  (IC95%  $0,02$  a  $0,05$ )) e menor *score*  $z$  do FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub> ( $-0,05$  (IC95%  $-0,07$  a  $-0,03$ ) e  $-0,05$  (IC95%  $-0,06$  a  $-0,03$ ) por aumento dos SDP, respetivamente). Não foram observadas diferenças entre rapazes e raparigas ( $p > 0,05$ ) (figura 1 e quadro suplementar online S2). Um maior IMCPA foi associado a uma maior FVC ( $0,15$  (IC 95%  $0,11$  a  $0,19$ )), particularmente nas raparigas ( $0,18$  (IC 95%  $0,12$ - $0,24$ ) por aumento dos SDP) ( $p = 0,05$ ), e maior FEV<sub>1</sub> nas raparigas ( $0,10$  (IC 95%  $0,05$  a  $0,16$ ) por aumento dos SDP) ( $p = 0,04$ ). Um maior IMCPA também foi associado a um menor FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub> ( $-0,15$  (95% CI  $-0,19$  a  $-0,10$ ) e  $-0,09$  (95% CI  $-0,13$  a  $-0,05$ ) por aumento dos SDP, respetivamente) tanto nos rapazes como nas raparigas ( $p = 0,94$  e  $p = 0,54$ , respetivamente) (figura 1 e quadro suplementar online S2). Entre os rapazes, uma maior IDADEPA foi associada a uma maior FVC e FEV<sub>1</sub> ( $0,09$  (IC 95%  $0,03$  a  $0,15$ ) e  $0,16$  (IC 95%  $0,09$ - $0,22$ ) por aumento dos SDP, respetivamente) ( $p < 0,01$ ) e a maior FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub> ( $0,08$  (IC95%  $0,02$  a  $0,15$ ) e  $0,11$  (IC 95%  $0,05$  a  $0,17$ ) por aumento dos SDP, respetivamente), embora as diferenças entre os sexos não tenham sido significativas ( $p = 0,58$  e  $p = 0,16$ , respetivamente) (figura 1 e quadro suplementar online S2). Entre os rapazes, uma maior IDADEPA foi associada a uma menor probabilidade de ter asma atual (OR =  $0,75$  (IC 95%  $0,59$  a  $0,96$ ) por aumento dos SDP) ( $p = 0,03$ ) (figura 1 e quadro suplementar online S2). Estamos a apresentar apenas os modelos totalmente ajustados, porque produziram resultados semelhantes aos minimamente ajustados (quadro suplementar online S3). As estimativas de efeito não mudaram após a exclusão das crianças

com curvas espirométricas não reprodutíveis, que tomaram medicação nos últimos 12 meses ou 48 horas antes da espirometria, e as que tiveram asma atual no momento da espirometria (dados não apresentados). As análises de casos completos revelaram resultados semelhantes, embora as associações do PVA com o FEF<sub>75</sub> e da IDADEPA com a FVC nos rapazes não tenham atingido significância estatística (dados não apresentados). A ponderação da probabilidade inversa não mostrou diferenças nas estimativas de efeito e, portanto, os resultados obtidos foram representativos para toda a população do *Generation R Study* aos 10 anos de idade (dados não apresentados). Após a aplicação da correção de Bonferroni, todos os valores de  $p$  excederam 0,003, exceto a associação da IDADEPA com a asma atual em rapazes ( $p = 0,022$ ) (quadro suplementar online S4).

Um maior IMCPA foi associado a uma maior probabilidade de ter asma aos 10 anos de idade, entre as crianças cujas mães tinham história de asma ou atopia, mas não entre as crianças cujas mães não tinham história de asma ou atopia ( $p = 0,03$ ) (figura 2 e quadro suplementar online S2). Entre as crianças pequenas para a idade gestacional (p.ex., não ter o peso normal à nascença), um maior PVP associou-se a maior FVC ( $p = 0,04$ ), e maior IDADEPA associou-se a valores maiores de FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub> ( $p = 0,03$  e  $p = 0,01$ , respetivamente) (figura 2 e quadro suplementar online S2). Entre as crianças que não tinham sensibilização alérgica aos 10 anos de idade, uma maior IDADEPA estava associada a uma menor probabilidade de ter de asma atual ( $p < 0,01$ ) (figura 2 e quadro suplementar online S2). Finalmente, testamos o potencial papel dos padrões de sibilância e do IMC da criança aos 10 anos sobre as associações anteriormente observadas de PVA, PVP, IMCPA e IDADEPA com os parâmetros da função pulmonar (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub>) e asma atual. O IMC das crianças aos 10 anos de idade apenas satisfaz as condições para atuar como um mediador para as associações de PVP e IMCPA com os parâmetros da função pulmonar FVC, FEV<sub>1</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC (dados não apresentados). Assim, realizamos apenas análises de mediação para estas associações. A análise de mediação subsequente mostrou que o IMC da criança aos 10 anos de idade explicava completamente as associações do PVP com a FVC e o FEV<sub>1</sub>. Após considerar o IMC aos 10 anos de idade, um maior PVP estava associado a um menor FEV<sub>1</sub> e, consequentemente, menor relação FEV<sub>1</sub>/FVC (quadro 2). Além disso, o IMC da criança aos 10 anos de idade explicou metade das associações de um maior IMCPA com maior FVC, mas explicou completamente a associação de um maior IMCPA com o FEV<sub>1</sub>. Assim, o efeito do IMC da criança aos 10 anos de idade na associação do IMCPA com a relação FEV<sub>1</sub>/FVC foi mínimo (quadro 2). Na análise de sensibilidade da mediação, obtivemos um valor médio de  $r$  de 0,22.

## DISCUSSÃO

Os nossos resultados sugerem que maiores PVP e IMCPA foram associados a maiores FVC e FEV<sub>1</sub>, mas menores FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub>, e maior IDADEPA foi associada a maiores FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC e FEF<sub>75</sub> e menor probabilidade de asma atual entre os rapazes. O estado de peso da criança aos 10 anos na infância completamente as associações dos padrões de crescimento ao FEV<sub>1</sub>, parte das associações com a FVC, e apenas uma pequena proporção das associações com o FEV<sub>1</sub>/FVC e a asma atual. As associações do PVP com o FVC e a IDADEPA com FEV<sub>1</sub>/FVC foram mais fortes entre os bebés pequenos para a idade gestacional. Observamos também que as associações do IMCPA e da IDADEPA com asma atual foram mais fortes entre as crianças cujas mães tinham história de asma ou atopia ou se não tinham sensibilização alérgica aos 10 anos, respetivamente.

### Comparação com estudos anteriores

A maioria dos estudos anteriores que avaliaram a associação do ganho de peso na infância com a função pulmonar mais tarde relatou valores mais elevados de FVC e FEV<sub>1</sub>.<sup>14 18 20–23</sup> Estes estudos que também avaliaram o FEV<sub>1</sub>/FVC relataram um menor ratio associado com o ganho de peso durante o primeiro ano de vida.<sup>3 14 22</sup> Curiosamente, a magnitude dos déficits no ratio FEV<sub>1</sub>/FVC nesses estudos é semelhante à do presente estudo em relação ao PVP e ao IMCPA. Estudos prévios mostraram que o ganho de peso nos primeiros 3 meses de vida associou-se a uma redução de 0,13 no *score*  $z$  de FEV<sub>1</sub>/FVC aos 8 anos,<sup>14</sup> um maior PVP com uma redu-

**Quadro 1** Características de mães e filhos observadas e imputadas (n = 4435)

|                                                                             | Dados em falta (%) | Conjunto de dados observados | Conjunto de dados imputados |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Características maternas</b>                                             |                    |                              |                             |
| Idade no recrutamento (anos)                                                | 0,0                | 31,4 (4,7)                   | 31,4 (4,7)                  |
| Índice de massa corporal pré-concepcional (kg/m <sup>2</sup> )              | 9,2                | 24,4 (4,2)                   | 24,4 (4,1)                  |
| Escolaridade                                                                | 5,9                |                              |                             |
| Primária ou secundária                                                      |                    | 44,8                         | 45,2                        |
| Superior                                                                    |                    | 55,2                         | 54,8                        |
| História de asma ou atopia, sim                                             | 12,7               | 44,9                         | 46,2                        |
| Tem animal de estimação, sim                                                | 20,8               | 33,3                         | 33,2                        |
| Stresse psicológico durante a gravidez, sim                                 | 22,1               | 7,2                          | 7,7                         |
| Paridade, multipara                                                         | 2,8                | 42,0                         | 42,2                        |
| Tabagismo durante a gravidez, sim                                           | 11,3               | 22,6                         | 22,6                        |
| Alterações hipertensivas gestacionais, sim                                  | 12,3               | 4,1                          | 4,3                         |
| Diabetes gestacional, sim                                                   | 3,3                | 0,7                          | 0,7                         |
| <b>Características do bebé</b>                                              |                    |                              |                             |
| Sexo, feminino                                                              | 0,0                | 5,03                         | 50,3                        |
| Idade gestacional (semanas) *                                               | 0,4                | 40,1 (26,7-43,4)             | 40,1 (26,7-43,4)            |
| Peso à nascença (g)                                                         | 0,0                | 3455 (543)                   | 3456 (543)                  |
| Etnia, não europeia                                                         | 1,5                | 28,5                         | 28,6                        |
| Amamentação, nunca                                                          | 6,5                | 7,6                          | 7,6                         |
| Frequência de creche ao 1 ano de idade, sim                                 | 28,6               | 63,3                         | 61,0                        |
| Infeções do trato respiratório inferior ao idade 1 ano, sim                 | 17,0               | 13,2                         | 13,3                        |
| Tabagismo passivo ao 1 ano de idade, sim                                    | 17,3               | 16,1                         | 17,6                        |
| Pico de velocidade da altura (PVA; cm/ano)                                  | 2,2                | 49,3 (8,5)                   | -                           |
| Pico de velocidade do peso (PVP; kg/ano)                                    | 0,0                | 12,1 (2,1)                   | -                           |
| Índice de massa corporal no pico da adiposidade (IMCPA; kg/m <sup>2</sup> ) | 7,8                | 17,6 (0,8)                   | -                           |
| Idade no pico da adiposidade (IDADEPA; meses)                               | 7,8                | 8,3 (0,7)                    | -                           |
| <b>Características da criança</b>                                           |                    |                              |                             |
| Idade no momento dos <i>outcomes</i> respiratórios (anos)                   | 0,0                | 9,8 (0,3)                    | -                           |
| Sensibilização alérgica, sim                                                | 19,1               | 33,0                         | 33,1                        |
| Espirometria                                                                | 7,1                |                              |                             |
| FVC (L)                                                                     |                    | 2,33 (0,4)                   | -                           |
| FEV <sub>1</sub> (L)                                                        |                    | 2,02 (0,3)                   | -                           |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%)                                                   |                    | 86,7 (5,7)                   | -                           |
| FEF <sub>75</sub> (L/s)                                                     |                    | 1,14 (0,3)                   | -                           |
| Asma atual, sim                                                             | 15,3               | 7,8                          | -                           |
| Índice de massa corporal aos 10 anos ( <i>score z</i> )                     | 0,2                | 0,2 (1,0)                    | 0,2 (1,0)                   |

Os valores são percentagens para as variáveis categóricas e médias (DP) ou medianas (intervalo) para as variáveis contínuas.

Os dados sobre os padrões de crescimento na primeira infância (PVA, PVP, IMCPA, IDADEPA) e os *outcomes* respiratórios (parâmetros espirométricos e asma atual) não foram imputados.

ção de 0,13 no *score z* de FEV<sub>1</sub>/FVC aos 15 anos,<sup>3</sup> e o ganho de peso durante o primeiro ano de vida com uma redução de 0,08 no *score z* de FEV<sub>1</sub>/FVC entre os 4 e os 19 anos de idade.<sup>22</sup> No nosso estudo, mostramos que o IMCPA teve um maior efeito na FVC, FEV<sub>1</sub> e na relação FEV<sub>1</sub>/FVC, do que o PVP, e que esta associação foi consistente após a análise ser restrita a crianças sem asma. De acordo com o que sabemos, esta é a primeira vez que foi avaliada a relação entre o IMCPA e a função pulmonar. Os nossos resultados estão de acordo com os achados da mesma coorte em idades mais precoces, em que o PVP e o IMCPA foram associados a um maior risco de sibilância aos 6 anos de idade.<sup>24</sup>

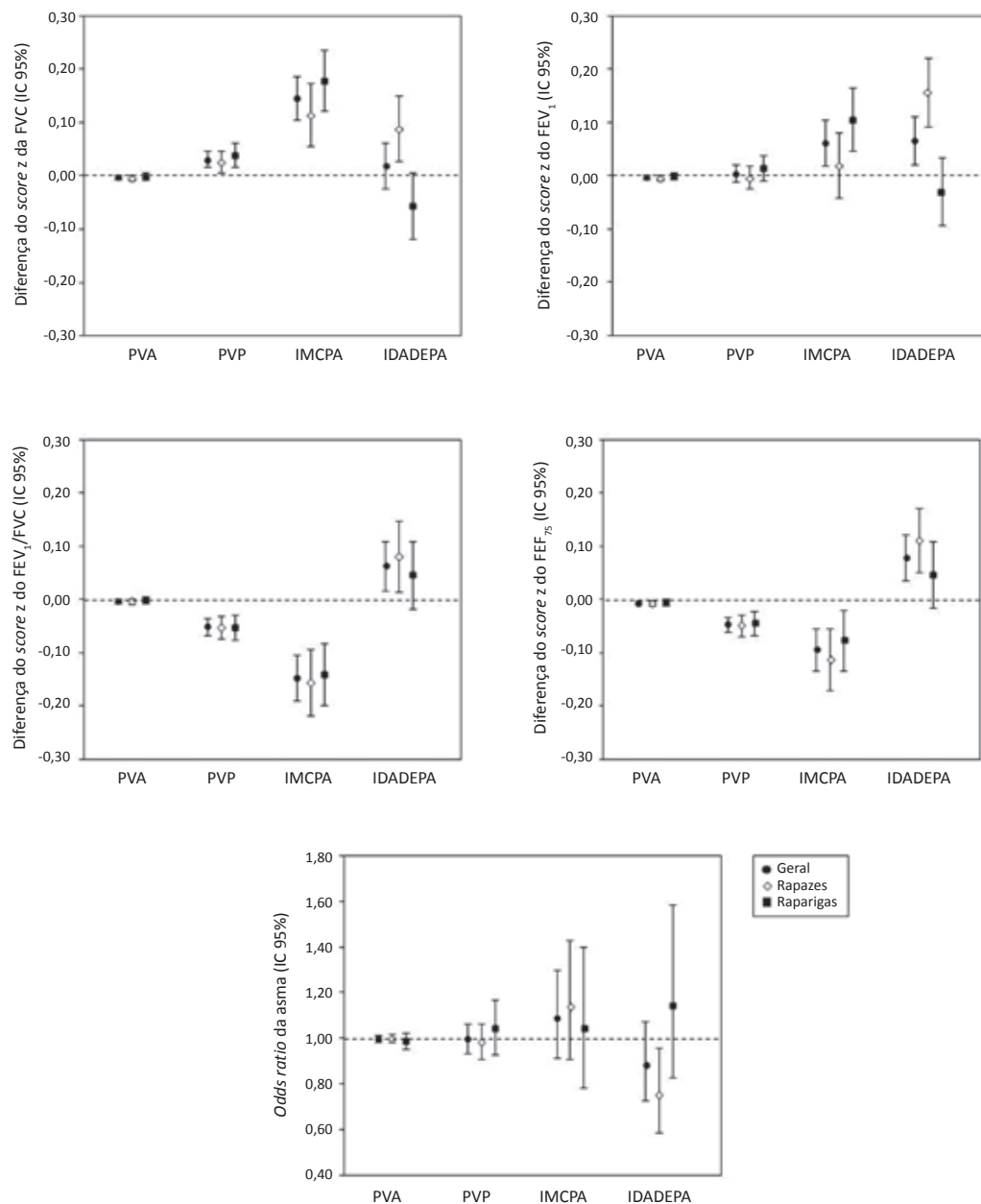
Nenhum estudo anterior avaliou a IDADEPA em relação aos *outcomes* respiratórios na infância. Neste estudo observamos que, quanto mais tarde a IDADEPA, maior é o aumento dos parâmetros da função pulmonar aos 10 anos de idade, particularmente nos rapazes e nas crianças pequenas para a idade gestacional. Estes resultados estão de acordo com os achados anteriores da coorte *Generation R*, onde as crianças com um padrão reduzido de crescimento fetal e infantil (equivalente a uma IDADEPA mais tardia) apresentavam um menor risco de sibilância e de falta de ar aos 4 anos de idade em comparação com as crianças com padrões de crescimento fetal e infantil normais.<sup>12</sup> Três estudos avaliaram a associação entre o ganho de altura precoce e função pulmonar.<sup>3,14,17</sup> O ganho de altura durante os primeiros 3 anos de vida foi mais fortemente associado a menores valores de volume pulmonar aos 15 anos do que aos 8 anos.<sup>14</sup> No nosso estudo, observamos uma associação entre maior PVA com menor FEF<sub>75</sub>, mas o efeito foi pequeno e a associação não foi mais significativa na análise de caso completo.

Diversos estudos prospetivos de coorte de nascimentos avaliaram a associação do ganho de peso na primeira infância com sintomas

relacionados com a asma mais tarde.<sup>24 6-8-14 16-18 20 22</sup> Os que utilizaram padrões de crescimento longitudinal individual na infância observaram que o PVP estava associada a um maior risco de asma aos 7 e 10 anos de idade,<sup>4,6</sup> e que o tamanho e a velocidade de peso (PVP), mas não o momento em que o PVP ocorreu, foram associados com um maior risco de sibilância aos 18 meses.<sup>10</sup> Utilizando em alternativa a diferença entre os dois crescimento, um estudo mostrou que uma função pulmonar inferior explicava em parte a associação entre o ganho de peso precoce e asma infantil.<sup>22</sup> No nosso estudo, observamos que crianças com um maior IMCPA cujas mães tinham história de asma ou atopia tinham maior risco de asma, em comparação com os filhos de mães sem asma ou atopia. Também observamos que um atraso no tempo do pico da adiposidade está associado a menor risco de asma na idade escolar, particularmente em rapazes e em crianças sem sensibilização alérgica. Tanto quanto sabemos, nenhum estudo anterior avaliou o potencial efeito da modificação da história materna de asma ou atopia, *outcomes* de nascimento e sensibilização alérgica na associação entre estes padrões específicos de crescimento infantil precoce e asma infantil.

### Interpretação dos resultados

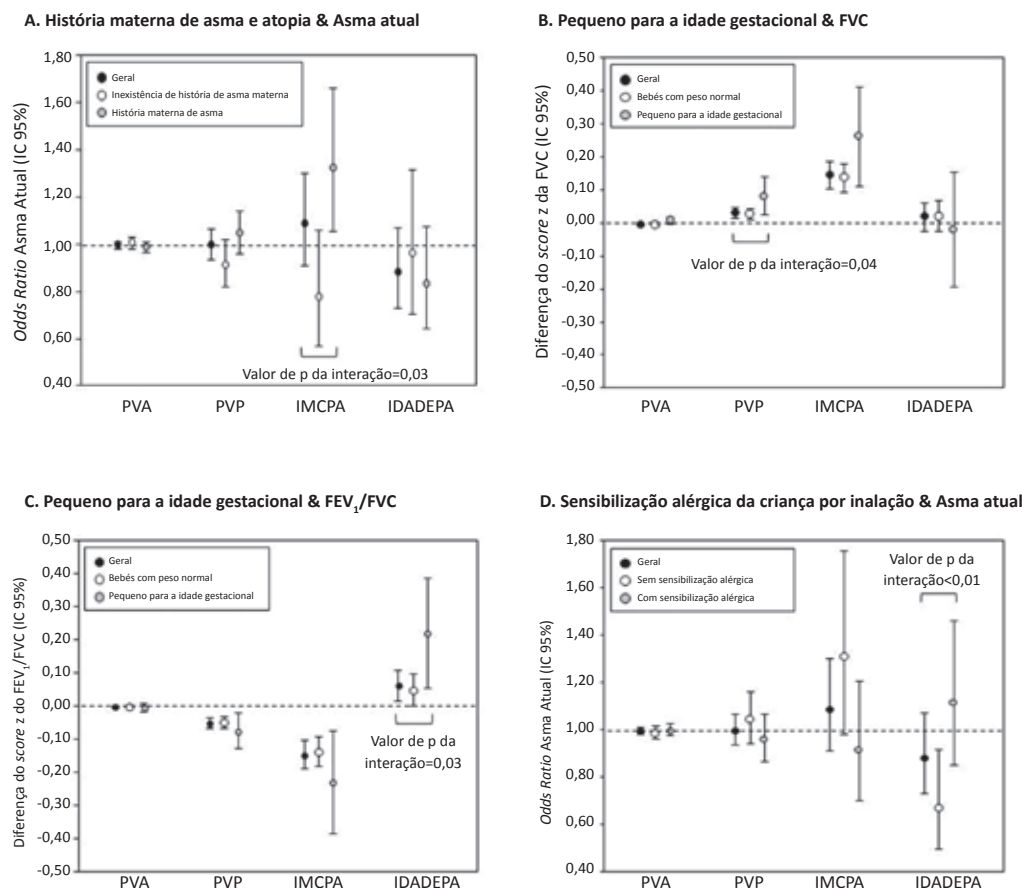
Um dos achados mais importantes deste estudo é que um maior PVP e particularmente o IMCPA estão associados a menor FEV<sub>1</sub>/FVC aos 10 anos de idade e que estas associações são independentes dos padrões de sibilância e do estado de peso atual da criança. Os nossos achados sugerem disanapsia em que a FVC é maior em relação ao FEV<sub>1</sub>, como resultado de um possível desequilíbrio entre o crescimento alveolar e das vias aéreas. Em consequência, as vias aéreas são pequenas em relação ao volume pulmonar total.<sup>19</sup> A disanapsia pode ser um fator de risco para o desenvolvimento



**Figura 1** Associações dos padrões de crescimento na primeira infância com a função pulmonar e a asma atual na população em geral, em rapazes e em raparigas. Os valores representam alterações nos scores-z ou OR com IC95% por aumento do score do desvio-padrão (DP) nos padrões de crescimento na infância, e foram obtidos a partir de modelos de regressão linear ou logística. DP de 1 no PVA equivale a 8,4 cm/ano, no PVP de 2,1 kg/ano, no IMCPA de 0,8 kg/m<sup>2</sup> e na IDADEPA de 0,7 meses (aproximadamente 21 dias). Os modelos foram ajustados para a idade materna na data de recrutamento, IMC pré-concepcional, escolaridade, história de asma ou atopia, stresse psicológico durante a gravidez, paridade, tabagismo durante a gravidez e sexo da criança (apenas os modelos gerais da população), idade gestacional, peso à nascença, etnia, frequência de creches, infecções do trato respiratório inferior, tabagismo passivo com um ano e idade no momento dos *outcomes* respiratórios. IDADEPA, idade no pico de adiposidade; IMCPA, índice de massa corporal no pico da adiposidade; PVA, pico de velocidade da altura; PVP, pico de velocidade do peso.

de doenças respiratórias na vida adulta.<sup>39</sup> Embora o crescimento e o desenvolvimento do sistema respiratório estejam amplamente programados no útero,<sup>39,40</sup> as vias aéreas e especialmente os alvéolos continuam a crescer e a desenvolver-se até à adolescência. Portanto, fatores pós-natais, como o ganho de peso na primeira infância, podem modificar o desenvolvimento normal, levando a disanapsia. Embora os mecanismos não estejam totalmente compreendidos, sugere-se que os fatores envolvidos na formação dos alvéolos e resultantes do tecido adiposo possam desempenhar um papel.<sup>19</sup> Isto inclui fatores imunológicos e pró-inflamatórios e hormonas reguladoras de energia, como a leptina e a adiponectina. Na nossa população, observamos que as crianças pequenas à nascença, seguido de maior PVP e IMCPA, correm maior risco de crescimento desproporcional dos pulmões e das vias aéreas. Na coorte da Generation R, maiores PVP e IMCPA estão associados a maior risco de excesso de peso aos 6 anos de idade<sup>41</sup> e maior IMC nesta idade está associado a maior resistência respiratória e maior risco de sibilância aos 6 anos.<sup>42</sup> Quando se considera o peso da criança aos 10 anos de idade, observamos que

o ganho de peso na infância influenciou mais o crescimento dos alvéolos do que o das vias aéreas e que a redução da relação FEV<sub>1</sub>/FVC persiste. Isto sugere que a disanapsia decorrente do ganho de peso na infância nos primeiros anos de vida persiste até aos 10 anos de idade. São necessários estudos de seguimento em idades mais avançadas para elucidar se estas mudanças estruturais do pulmão persistem na adolescência e na idade adulta. Como um menor FEV<sub>1</sub>/FVC pode contribuir para o aparecimento de sintomas semelhantes à asma, esperamos que um maior PVP e IMCPA estejam associados a um maior risco de asma atual. No entanto, só observamos tais associações em crianças cujas mães tinham história de asma ou atopia. Curiosamente, a história materna de asma ou atopia não modificou a associação entre o crescimento na infância e a relação FEV<sub>1</sub>/FVC. Este aspeto pode indicar que os mecanismos envolvidos na associação entre ganho de peso na primeira infância e a função pulmonar e asma podem ser diferentes. O primeiro poderia ser o resultado de disanapsia, enquanto o segundo poderia ser devido à potenciação da inflamação das vias aéreas através de fatores imunológicos e pró-in-



**Figura 2** Modificação do efeito pela história materna de asma e atopia (A), pequeno para a idade gestacional (B e C) e sensibilização alérgica da criança por inalação (D) na associação dos padrões de crescimento na primeira infância com a função pulmonar e a asma atual. Os valores representam alterações nos *scores-z* ou OR com o IC95% por aumento do *score* do DP nos padrões de crescimento na infância e foram obtidos a partir de modelos de regressão linear ou logística. DP de 1 no PVA equivale a 8,4 cm/ano, no PVP de 2,1 kg/ano, no IMCPA de 0,8 kg/m<sup>2</sup> e na IDADEPA de 0,7 meses (aproximadamente 21 dias). Os modelos foram ajustados para idade materna na data do recrutamento, IMC pré-concepcional, escolaridade, história de asma ou atopia, stresse psicológico durante a gravidez, paridade, tabagismo durante a gravidez e sexo da criança, idade gestacional, peso à nascença, etnia, frequência de creches, infecções do trato respiratório inferior, tabagismo passivo com 1 ano e idade no momento dos *outcomes* respiratórios. IDADEPA, idade no pico de adiposidade; IMCPA, índice de massa corporal no pico da adiposidade; PVA, pico de velocidade da altura; PVP, pico de velocidade do peso.

flamatórios derivados do tecido adiposo, aumentando assim a probabilidade de desenvolver asma mais tarde. Também descobrimos que um atraso na idade do pico da adiposidade, isto é, a desaceleração do ganho de peso na infância, foi associado a maior patência das vias aéreas e menor risco de asma aos 10 anos de idade. Estas associações foram particularmente importantes entre os rapazes e nas crianças sem sensibilização alérgica. Precisam ser explorados os potenciais mecanismos subjacentes.

**Quadro 2** Análise da mediação apresentando associações do pico de velocidade do peso (PVP) e do índice de massa corporal no pico da adiposidade (IMCPA) com a função pulmonar considerando o IMC da criança aos 10 anos de idade na população em geral

|                 | FVC<br>score z (IC95%) | FEV <sub>1</sub><br>score z (IC95%) | FEV <sub>1</sub> /FVC<br>score z (IC95%) |
|-----------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>PVP</b>      |                        |                                     |                                          |
| Efeito indireto | 0,03 (0,02 a 0,03)     | 0,02 (0,02 to 0,03)                 | -0,01 (-0,01 a -0,01)                    |
| Efeito direto   | 0,01 (0,00 a 0,01)     | -0,02 (-0,02 a -0,01)               | -0,04 (-0,05 a -0,04)                    |
| Efeito total    | 0,03 (0,03 a 0,04)     | 0,01 (0,00 a 0,01)                  | -0,05 (-0,05 a -0,04)                    |
| <b>IMCPA</b>    |                        |                                     |                                          |
| Efeito indireto | 0,08 (0,07 a 0,08)     | 0,08 (0,07 a 0,08)                  | -0,02 (-0,02 a -0,01)                    |
| Efeito direto   | 0,07 (0,06 a 0,08)     | -0,00 (-0,02 a 0,01)                | -0,13 (-0,14 a -0,11)                    |
| Efeito total    | 0,15 (0,14 a 0,16)     | 0,07 (0,06 a 0,08)                  | -0,14 (-0,16 a -0,13)                    |

Os valores representam as diferenças nos *scores z* com um IC95% por aumento do *score* do DP nos padrões de crescimento na infância, e foram obtidos a partir de modelos de regressão linear. DP de 1 no PVP equivale a 2,1 kg/ano e no IMCPA equivale a 0,8 kg/m<sup>2</sup>. Os modelos foram ajustados para a idade materna na data do recrutamento, IMC pré-concepcional, escolaridade, história de asma ou atopia, stresse psicológico durante a gravidez, paridade, tabagismo durante a gravidez e sexo da criança, idade gestacional, peso à nascença, etnia, frequência de creches, infecções do trato respiratório inferior, tabagismo passivo com 1 ano e idade no momento dos *outcomes* respiratórios. O quadro exibe as estimativas de efeito indireto, efeito direto e efeito total (indireto + direto).

### Pontos fortes e limitações

O presente estudo está incorporado num estudo prospectivo de base populacional com um grande número de participantes, seguidos desde a vida fetal até aos 10 anos de idade e com informações detalhadas sobre o crescimento e os *outcomes* respiratórios. Utilizamos trajetórias de crescimento individuais em vez da diferença em duas medidas de peso e altura e utilizamos medidas objetivas da função pulmonar. Também realizamos análises estatísticas avançadas para lidar com perdas de seguimentos e perdas de dados, incluindo ponderação de probabilidade inversa e imputação múltipla. Adicionalmente, aplicamos a correção de Bonferroni e todas as associações, exceto a associação da IDADEPA com asma atual em rapazes, permaneceram significativas. No entanto, esta associação foi consistente com os achados observados em relação à associação da IDADEPA com um maior FEV<sub>1</sub>/FVC nos rapazes. Também devemos considerar que a correção estatística para as comparações múltiplas é útil para evitar erros devido a resultados falso-positivos (erros do tipo I), mas aumenta os resultados falso-negativos (erros do tipo II). Isto poderia ter consequências adversas para a saúde pública. Adicionalmente, a correção estatística para as comparações múltiplas pressupõe que os testes de hipóteses são estatisticamente independentes, o que pode não ser o caso no nosso estudo, já que todos os padrões da primeira infância estão relacionados, assim como os parâmetros da função pulmonar. No entanto, o nosso estudo tem algumas limitações que devem ser abordadas. Primeiro, as mães das crianças não incluídas na análise eram mais novas, com menor escolaridade, não-europeias, apresentaram maiores níveis de stresse, fumaram mais durante a gestação e tiveram filhos com menor peso à nascença em comparação com as mães das crianças incluídas na análise (quadro suplementar online S1). Isto poderia ter levado a estimativas de efeito enviesadas se estas variáveis tivessem uma forte influência nas nossas associações entre os

padrões de crescimento e os *outcomes* respiratórios, mas não influenciaram (quadro suplementar online S3). A ponderação da probabilidade inversa também não apresentou diferenças nas estimativas do efeito quando foram consideradas as crianças não incluídas na análise. No entanto, os nossos resultados podem não ser generalizáveis para a população em geral. Segundo, o modelo Reed<sup>1</sup> suaviza as curvas de crescimento ao longo de todo o período de crescimento, faltando as alterações extremas de crescimento em períodos de tempo muito curtos que podem ser mais relevantes para os resultados respiratórios. Também não permite um modelo de trajetórias individuais de crescimento para os participantes com apenas uma medição de peso e altura disponível. Estudos futuros poderão considerar a abordagem por sobreposição por translação e modelo de rotação (SITAR), pois permite estimar trajetórias de crescimento para todas as crianças, independentemente do número de medições disponíveis, deteta pontos de inflexão e permite a identificação dos três parâmetros de crescimento importantes, velocidade e tempo.<sup>43</sup> Portanto, a utilização do modelo de Reed<sup>1</sup> no nosso estudo pode ter introduzido algum erro de classificação de exposição. No entanto, supomos que tal erro de classificação seja provavelmente aleatório em relação aos nossos resultados e, portanto, teria influenciado os nossos resultados em direção a zero. Em terceiro lugar, as crianças com asma muitas vezes têm valores de espirometria dentro da faixa normal, levando à classificação errada do resultado. Os testes com broncodilatadores e de responsividade brônquica que demonstram reversibilidade ou hiperresponsividade das vias aéreas, respetivamente, podem ser mais específicos para a asma, mas carecem de sensibilidade.<sup>3144</sup> Adicionalmente, estes testes são demorados e são menos viáveis para grande coortes por ser necessário administrar um agente broncoativo com potenciais efeitos colaterais a crianças saudáveis. Além disso, embora tenhamos definido a asma atual como uma combinação de diagnóstico médico, medicação e sibilância nos últimos 12 meses, não podemos descartar que não tenha havido erro de classificação devido ao sub ou sobre-retrato de asma, o que pode ter levado à subvalorização ou sobrevalorização dos resultados. Em quarto lugar, as estimativas de efeito para algumas das associações dos padrões de crescimento infantil com a função pulmonar foram pequenas e precisam de ser interpretadas com cuidado. Uma variação do *score z* de  $\pm 0,05$  é considerada clinicamente relevante ao nível populacional. No entanto, alterações menores são altamente relevantes de uma perspetiva etiológica. Por fim, não podemos excluir potenciais confusões residuais devidas a fatores não medidos, incluindo a dieta da criança e vários produtos químicos ambientais. Os confundidores não medidos parecem ser especialmente relevantes na nossa análise de mediação, uma vez que obtivemos um valor *r* próximo de 0, o que sugere que um confundidor fraco e não medido seria suficiente para desestabilizar o modelo.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem que o PVP e o IMCPA estão associados a um aumento desproporcional da FVC em relação ao FEV<sub>1</sub> aos 10 anos de idade, conduzindo a menores vias aéreas em relação à capacidade pulmonar. Nos rapazes, a IDADEPA está associada a melhor função pulmonar e menor risco de asma na idade escolar. Estes resultados sugerem que o ganho de peso durante os primeiros anos de vida parece ser importante para o desenvolvimento pulmonar. Os novos estudos devem investigar se a patência das vias aéreas inferiores em relação ao volume pulmonar associado ao PVP e ao IMCPA persiste na adolescência e se conduz a um maior risco de asma.

#### Afiliações dos autores

<sup>1</sup>Generation R Study Group, Erasmus MC, Centro Médico Universitário, Roterdão, Holanda

<sup>2</sup>Departamento de Pediatria, Divisão de Medicina Respiratória e Alergologia, Erasmus MC, Centro Médico Universitário, Roterdão, Holanda

<sup>3</sup>ISGlobal, Barcelona, Espanha

<sup>4</sup>Universidade Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Espanha

<sup>5</sup>CIBER Epidemiologia e Saúde Pública (CIBERESP), Madrid, Espanha

<sup>6</sup>Departamento de Epidemiologia, Erasmus MC, Centro Médico Universitário, Roterdão, Holanda

<sup>7</sup>Departamento de Pediatria, Divisão de Neonatologia, Erasmus MC, Centro Médico Universitário, Roterdão, Holanda

<sup>8</sup>Departamento de Pediatria, Erasmus MC, Centro Médico Universitário, Roterdão, Holanda

**Agradecimentos** Reconhecemos e agradecemos a contribuição de médicos de clínica geral, hospitais, parcerias e farmácias de Roterdão. Agradecemos a Anne-Elie Carsin pelos conselhos estatísticos sobre a análise de mediação.

**Colaboradores** MC e LD elaboraram o estudo com contribuições e a aprovação de todos os outros co-autores. CLK obteve os dados sobre padrões de crescimento na primeira infância e preparou o conjunto de dados. MC realizou todas as análises estatísticas. MV, IKR e VWV contribuíram como especialistas em crescimento infantil, enquanto HTdD, JS e JCDJ contribuíram

como especialistas em saúde respiratória infantil. MC interpretou os dados e escreveu o primeiro rascunho do manuscrito. LD dirigiu o estudo, interpretou os dados e revisou criticamente todas as versões do manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante e leram cuidadosamente e aprovaram a versão final.

**Financiamento** O Generation R Study é possível graças ao apoio financeiro do Erasmus Medical Centre, de Roterdão, da Universidade Erasmus de Roterdão e da Organização Holandesa de Investigação em Saúde e Desenvolvimento. A Dra. Liesbeth Duijts recebeu financiamento adicional do programa de cofinanciamento da European Union's Horizon 2020 ERA-Net sobre biomarcadores para a nutrição e saúde (ERA HDHL) (projeto ALFHABET (nº 696295; 2017), ZonMW Países Baixos (nº 529051014; 2017). O estudo foi apoiado pela Organização Holandesa de Investigação em Saúde e Desenvolvimento (VIDI 016.136.361), donativo do European Research Council Consolidator (ERC-2014-CoG-648916), financiamento do European Union's Seventh Framework Programme sob contrato nº. 289346 (EarlyNutrition) e financiamento do programa de investigação e inovação European Union's Horizon 2020 ao abrigo do acordo de subvenção no. 733206 (LifeCycle) e no. 633595 (DynaHEALTH). A Dra. Maribel Casas recebeu financiamento do Instituto de Salud Carlos III (Ministério da Economia e Concorrência) (CD12/00563 e MS16/00128). Os investigadores são independentes dos financiadores.

**Declaração** Os patrocinadores do estudo não tiveram nenhuma intervenção no desenho do estudo, recolha dos dados, análise dos dados, interpretação dos dados e preparação, revisão ou aprovação do manuscrito.

**Conflitos de interesses** Nenhum declarado.

**Consentimento do doente** Foi obtido o consentimento dos pais/responsáveis.

**Aprovação ética** Medical Ethical Committee do Erasmus Medical Centre, Roterdão.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisado externamente por pares.

**Nota do Autor** O Generation R study foi conduzido pelo Erasmus Medical Center em estreita colaboração com a Faculdade de Direito e com a Faculdade de Ciências Sociais da Universidade Erasmus, Roterdão, com o Serviço Municipal de Saúde, de Roterdão e o Stichting Trombosedienst e Artsenlaboratorium Rijnmond (Star-MDC), Roterdão.

## REFERÊNCIAS

- Duijts L. Growing large and fast: is infant growth relevant for the early origins of childhood asthma? *Thorax* 2016;71:1071–2.
- Anderson EL, Fraser A, Martin RM, et al. Associations of postnatal growth with asthma and atopy: the PROBIT Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:122–30.
- Claudia F, Thiering E, von Berg A, et al. Peak weight velocity in infancy is negatively associated with lung function in adolescence. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:147–56.
- Fleischer C, Thiering E, Briske L, et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy* 2012;67:257–64.
- Lucas JS, Inskip HM, Godfrey KM, et al. Small size at birth and greater postnatal weight gain: relationships to diminished infant lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:534–40.
- Magnus MC, Stigum H, Håberg SE, et al. Peak weight and height velocity to age 36 months and asthma development: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0116362.
- Mebrahtu TF, Feltbower RG, Parslow RC. Effects of birth weight and growth on childhood wheezing disorders: findings from the Born in Bradford Cohort. *BMJ Open* 2015;5:e009553.
- Paul IM, Camera L, Zeiger RS, et al. Relationship between infant weight gain and later asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:82–9.
- Pike KC, Crozier SR, Lucas JS, et al. Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. *Thorax* 2010;65:1099–106.
- Popovic M, Pizzi C, Rusconi E, et al. Infant weight trajectories and early childhood wheezing: the NINFEA birth cohort study. *Thorax* 2016;71:1091–6.
- Rzehak P, Wjga AH, Keil T, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network Initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1528–36.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Raaij H, et al. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children: the Generation R Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:731–7.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1317–29.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Howe LD, Grannell R, et al. Influence of childhood growth on asthma and lung function in adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1435–43.
- Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, et al. Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1161–6.
- Turner S, Zhang G, Young S, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax* 2008;63:234–9.
- van der Gugen AC, Koopman M, Evelein AM, et al. Rapid early weight gain is associated with wheeze and reduced lung function in childhood. *Eur Respir J* 2012;39:403–10.
- Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1157–62.
- ad hoc Statement Committee, American Thoracic Society. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:319–43.
- Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, et al. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax* 2009;64:228–32.
- Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax* 2007;62:396–402.
- den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1026–35.
- Sherrill DL, Guerra S, Wright AL, et al. Relation of early childhood growth and wheezing phenotypes to adult lung function. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:956–63.
- Casas 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.
- Mook-Kanamori DO, Durmus B, Sovio U, et al. Fetal and infant growth and the risk of obesity during early childhood: the Generation R Study. *Eur J Endocrinol* 2011;165:623–30.
- Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet* 2011;7:e1001307.
- Kooijman MN, Kruitthof CJ, van Duijn CM, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2017. *Eur J Epidemiol* 2016;31:1243–64.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–68.
- van den Wijngaert LS, Roukema J, Merkus PJ. Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective: paediatric asthma. *Respirology* 2015;20:379–88.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324–43.
- De Beurs E. Brief symptom inventory, handleiding [Dutch Manual]. Leiden, The Netherlands: PITTS BV, 2004.
- Guxens M, Sonnenschein-van der Voort AM, Tiemeier H, et al. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: the Generation R Study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:59–67.
- De Beurs E. Brief symptom inventory, handleiding addendum. Leiden, The Netherlands: PITTS BV, 2009.
- Keij J. Standarddefinitie alloctonen: Hoe doet het CBS dat nou? Index 2000;10:24–5.
- van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy* 2015;6:8.
- Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955–1997. *Pediatr Res* 2000;47:316–23.
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.
- Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci* 2007;8:206–13.
- Frey U, Gerritsen J. Respiratory diseases in infants and children. *Wakefield: European Respiratory Society Journals*, 2006.
- Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther* 2007;114:129–45.
- Kruitthof CJ, Gishi O, Hofman A, et al. Infant weight growth velocity patterns and general and abdominal adiposity in school-age children. *The Generation R Study. Eur J Clin Nutr* 2016;70:1144–50.
- den Dekker HT, Ros KP, 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.
- Pizzi C, Cole TJ, Corvalan C, et al. On modelling early life weight trajectories. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2014;177:371–96.
- Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev* 2015;24:204–15.

# Ajuste do tratamento da asma com base em marcadores eosinofílicos (óxido nítrico exalado ou eosinófilos na expetoração): uma revisão sistemática e meta-análise

Helen L Petsky,<sup>1</sup> Chris J Cates,<sup>2</sup> Kayleigh M Kew,<sup>3</sup> Anne B Chang<sup>4,5</sup>

► O material adicional está publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211540>).

<sup>1</sup>Escola de Enfermagem e Obstetrícia, Griffith University e Menzies Health Institute Queensland, Brisbane, Austrália

<sup>2</sup>Instituto de Investigação em Saúde Populacional, St George's, Universidade de Londres, Londres, Reino Unido

<sup>3</sup>British Medical Journal Technology Assessment Group (BMJ-TAG), BMJ, Londres, Reino Unido

<sup>4</sup>Divisão de Saúde Infantil, Menzies School of Health Research, Darwin, Austrália

<sup>5</sup>Instituto de Saúde e Inovação Biomédica, Universidade de Tecnologia de Queensland, Brisbane, Austrália

## Correspondência para

Dra. Helen L Petsky, Escola de Enfermagem e Obstetrícia, Griffith University e Menzies Health Institute Queensland, Brisbane, Austrália; [helenpetsky@gmail.com](mailto:helenpetsky@gmail.com)

Recebido a 16 de janeiro de 2018  
Revisto a 22 de abril de 2018  
Aceite a 14 de maio de 2018  
Publicado inicialmente *online* a 1 de junho de 2018



► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211761>



**Para citar:** Petsky HL, Cates CJ, Kew KM, et al. Thorax 2018;73:1110–1119.

## RESUMO

**Enquadramento** As *guidelines* da asma orientam os profissionais de saúde a ajustar os tratamentos para o nível mínimo necessário para o controlo da asma. Como muitas pessoas com asma têm um endótipo eosinofílico, a adaptação da medicação para a asma com base nos níveis eosinofílicos das vias aéreas (eosinófilos na expetoração ou óxido nítrico exalado, FeNO) pode melhorar os *outcomes* da asma.

**Objetivo** Sintetizar as evidências das nossas revisões sistemáticas Cochrane atualizadas, para ajustar a medicação para a asma baseada em marcadores inflamatórios eosinofílicos (análise da expetoração e FeNO) para melhorar os *outcomes* relacionados com a asma em crianças e adultos.

**Fontes dos dados** Revisões Cochrane com pesquisas padronizadas até fevereiro de 2017.

**Seleção dos estudos** As revisões Cochrane incluíram comparações aleatórias controladas de tratamentos para a asma, ajustados com base na análise da expetoração ou do FeNO em comparação com os controlos (principalmente sintomas clínicos e/ou espirometria / *peak flow*).

**Resultados** Os 16 estudos incluídos com a gestão baseada no FeNO (sete em adultos) e os 6 com a gestão baseada na expetoração (cinco em adultos), foram clinicamente heterogêneos. No seguimento, os participantes randomizados para a estratégia de eosinófilos na expetoração (em comparação com os controlos) foram significativamente menos propensos a ter agudizações (62 vs 82/100 participantes com  $\geq 1$  agudização; OR 0,36, IC 95% 0,21 a 0,62). Para a estratégia do FeNO, os respetivos números foram para os adultos 0,60 (IC 95% 0,43 a 0,84) e para as crianças 0,58 (IC 95% 0,45 a 0,75). No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos para qualquer uma das estratégias na dose diária de corticosteroides inalados (no final do estudo), controlo da asma ou função pulmonar.

**Conclusão** O tratamento ajustado com base nos marcadores eosinofílicos das vias aéreas reduziu a probabilidade de agudizações da asma, mas não teve impacto significativo no controlo da asma ou na função pulmonar.

## INTRODUÇÃO

O principal objetivo das *guidelines* da asma é fornecer uma abordagem baseada em evidências para auxiliar os profissionais de saúde a melhorar a gestão da asma dos doentes, que envolve a utilização de uma quantidade mínima

## Mensagens-chave

### Qual é a pergunta-chave?

► Qual é o *outcome* geral dos estudos que utilizaram marcadores eosinofílicos (contagem de eosinófilos na expetoração ou níveis de óxido nítrico exalado) para ajustar o tratamento da asma em crianças e adultos?

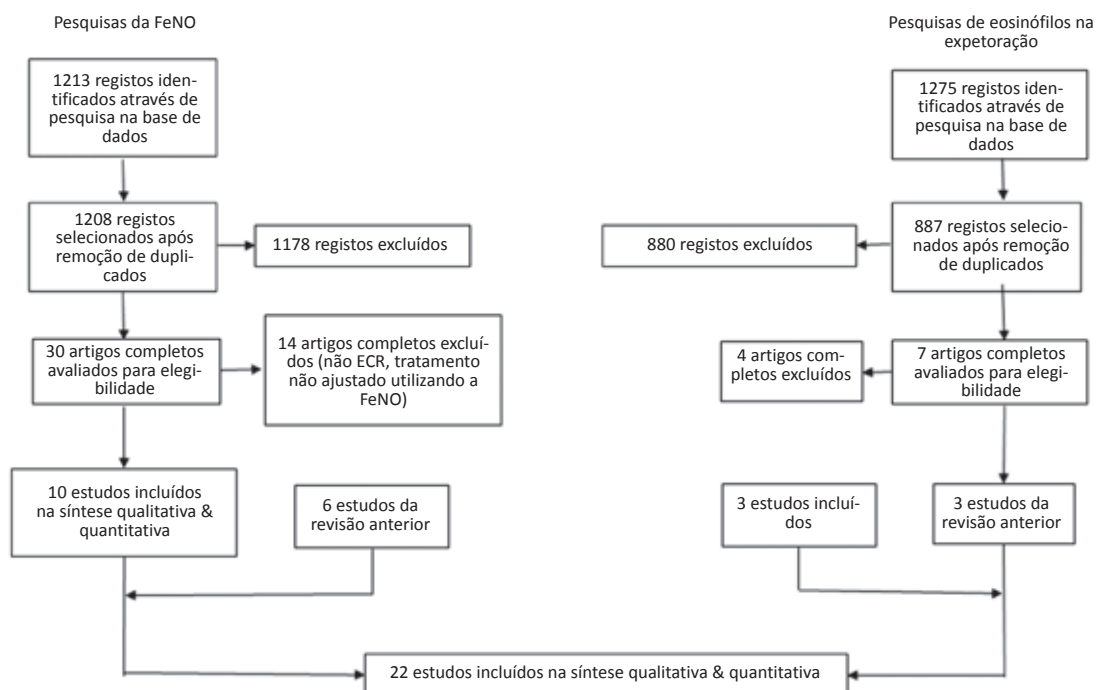
### Que conclusão foi alcançada?

► O tratamento ajustado utilizando marcadores eosinofílicos resulta em menos ataques de asma quando comparado com a gestão tradicional, mas não teve impacto nos sintomas relatados no dia-a-dia, na função pulmonar ou nas doses diárias finais de corticosteroides inalados.

### Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta revisão sistemática combina 3 revisões Cochrane com 22 estudos incluídos, avaliação das evidências atualizadas para medir objetivamente os marcadores inflamatórios para personalizar a gestão da asma.

de medicamentos para otimizar os resultados da asma (sintomas mínimos, agudizações e elevada qualidade de vida). As agudizações são importantes porque causam ansiedade aos doentes e estão associadas ao aumento dos custos dos cuidados de saúde.<sup>4</sup> A monitorização do controlo da asma é importante na gestão da asma, embora não haja um *outcome* isolado que possa avaliar adequadamente o controlo da asma.<sup>5</sup> As medidas subjetivas envolvem uma série de perguntas utilizadas para a avaliação clínica, e pode incluir cartões diários e questionários de qualidade de vida (QoL). Os métodos tradicionais objetivos utilizados para monitorizar a asma (mas não controlar) incluem índices de espirometria / *peak flow* e hiper-responsividade das vias aéreas (HRVA).<sup>6</sup> Os métodos mais recentes incluem a medição da inflamação das vias aéreas, como a celularidade na expetoração induzida ou a fração de óxido nítrico exalado (FeNO), à medida que os fenótipos / endótipos da asma são cada vez mais apreciados.



**Figura 1** Relatório de Itens Preferidos para Revisões Sistemáticas e Fluxograma da Meta-Análises. FeNO, fração óxido nítrico exalado; ECR, ensaio clínico randomizado.

A inflamação das vias aéreas em pessoas com asma pode ser predominantemente eosinofílica ou não eosinofílica (incluindo neutrofílica).<sup>8</sup> Independentemente do tipo de inflamação das vias aéreas, os corticosteroides inalados (ICS) continuam a ser a principal terapêutica preventiva para controlar os sintomas da asma, para além das crianças com asma intermitente ligeira.<sup>2</sup> Entretanto, os ICS são mais eficazes na redução dos sintomas em doentes com inflamação eosinofílica do que nos com inflamação neutrofílica.<sup>9</sup> Assim, a adaptação do tratamento com base em dados objetivos de inflamação eosinofílica pode ser útil para melhorar os *outcomes* da asma. Atualmente, as técnicas clinicamente disponíveis avaliam a celularidade das vias aéreas e a FeNO.<sup>10</sup>

A maior atenção à medicina personalizada, que para a asma inclui o tratamento com base na inflamação objetiva das vias aéreas,<sup>11</sup> reflete-se no interesse da nossa revisão sistemática anterior.<sup>12</sup> Apresentamos uma atualização da nossa revisão anterior<sup>12</sup> fornecendo uma visão geral de três revisões Cochrane<sup>13</sup> recentes relacionadas,<sup>13–15</sup> cada uma delas abordou uma questão diferente de acordo com a estrutura dos *Participants Intervention Comparator Outcomes* (PICO). O objetivo da nossa revisão sistemática é avaliar a eficácia do ajuste dos medicamentos para asma com base na FeNO ou nos eosinófilos na expetoração (ou seja, estratégia eosinofílica) em comparação com os controlos (sintomas clínicos com ou sem espirometria / *peak flow*) para *outcomes* relacionados com a asma em crianças e adultos.

## MÉTODOS

Os critérios de inclusão, os resultados e as análises foram especificados e documentados à priori nos protocolos de revisão da Cochrane e nas primeiras versões das três revisões da The Cochrane Library.<sup>13–15</sup>

### Elegibilidade, fontes de informação, estratégia de pesquisa e seleção dos estudos

Utilizamos os métodos Cochrane e pesquisamos (até fevereiro de 2017) ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) que compararam o ajuste da medicação para a asma com base nos eosinófilos na expetoração ou níveis de FeNO com ajuste de acordo com os sintomas clínicos (com ou sem espirometria /

*peak flow*). Como descrito nas revisões,<sup>13–15</sup> as pesquisas utilizaram palavras-chave em fontes eletrônicas (Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, EMBASE) e pesquisa manual de referências. As pesquisas de bibliografias e de textos foram realizadas para identificar estudos adicionais. Os ensaios que incluíram a utilização de outras intervenções foram incluídos se todos os participantes tiveram igual acesso a tais intervenções.

Os critérios de inclusão dos participantes foram crianças e adultos com diagnóstico de asma de acordo com os critérios definidos pela *guideline*. Os critérios de exclusão foram os seguintes: bronquite eosinofílica, asma relacionada com uma doença pulmonar subjacente, como bronquiectasias e doença obstrutiva crónica das vias aéreas, ou categorias de diagnóstico como “variante de asma com tosse” e “bronquite com respiração ofegante”, onde existem controvérsias.

### Extração dos dados

Os títulos e os resumos de todos os registos selecionados pela pesquisa bibliográfica foram revistos independentemente em duplicado para identificar ensaios potencialmente relevantes. Foram realizadas pesquisas de bibliografias e de textos para identificar estudos adicionais. Utilizando os critérios pré-especificados, dois revisores reviram independentemente os textos completos para selecionar ensaios para inclusão. Não houve discordância, embora tenha sido planeado que em caso de desacordo seria resolvido por adjudicação de terceiros. Extraímos informações de cada estudo sobre (1) características do estudo, (2) tipo de intervenção e (3) *outcomes*, conforme descrito nas nossas revisões Cochrane.<sup>13–15</sup>

### Risco de viés

O risco de viés para cada estudo incluído foi avaliado utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias disponível no *software* RevMan5. Foram avaliados como de baixo, pouco claro ou elevado risco de viés, sete componentes em duplicado: geração de sequência, ocultação de alocação, ocultação de participantes e pessoal, ocultação de avaliação de resultados, dados incompletos sobre os *outcomes*, relatórios seletivos e outros vieses.

### Quadro 1 Características dos estudos incluídos

| Estudo                                        | Tamanho da amostra                                                              | Descrição dos braços de intervenção e de controlo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calhoun <i>et al</i> <sup>15</sup>            | Grupo FeNO n = 115<br>Grupo de controlo n = 114                                 | Grupo controlo: <i>Guidelines do National Heart, Lung and Blood Institute</i><br>Grupo FeNO: <22 ppm reduzir o tratamento<br>22 a 35 manter o tratamento<br>> 35 intensificar o tratamento                                                                                                                                                                                                          |
| Cao <i>et al</i> <sup>12</sup>                | Estratégia EOS n = 20<br>Grupo de controlo n = 21                               | Estratégia de controlo: "Guidelines clínicas padrão"<br>Estratégia EOS: diminuir ICS se eosinófilos <1%, manter ICS se eosinófilos 1% -3%, intensificar ICS se eosinófilos > 3%                                                                                                                                                                                                                     |
| Chlumsky <i>et al</i> <sup>13</sup>           | Estratégia EOS n = 30<br>Estratégia padrão n = 25                               | Braço da estratégia padrão: <i>guidelines</i> da GINA<br>Estratégia EOS: diminuir ICS se ≤3%, manter se 4% -8%, intensificar ICS se ≥8%                                                                                                                                                                                                                                                             |
| de Jongste <i>et al</i> <sup>10</sup>         | Grupo FeNO n = 75<br>Grupo dos sintomas n = 72                                  | Todos os participantes pontuaram os sintomas da asma num diário eletrónico durante 30 semanas. Objetivo manter FeNO <20 ppm<br>Grupo dos sintomas com base na pontuação dos sintomas: abaixo do intervalo (<10) = reduzir / descontinuar, intervalo de 10 a 60 = sem alteração e intervalo > 60 = intensificar                                                                                      |
| Fleming <i>et al</i> <sup>16</sup>            | Grupo inflamatório n = 27<br>Grupo dos sintomas n = 28                          | Grupo dos sintomas: com base no número de agudizações major nos últimos 3 meses e utilização de SABA nas 2 semanas anteriores<br>Grupo inflamatório: objetivo do tratamento é manter a contagem de eosinófilos na expetoração <2,5%                                                                                                                                                                 |
| Fritsch <i>et al</i> <sup>19</sup>            | Grupo FeNO n = 22<br>Grupo de controlo n = 25                                   | Grupo FeNO: a terapêutica foi baseada nos sintomas, utilização de beta-agonistas, função pulmonar e FeNO<br>Grupo de controlo: a terapêutica baseada nos sintomas, utilização de beta-agonistas e função pulmonar apenas                                                                                                                                                                            |
| Green <i>et al</i> <sup>14</sup>              | Grupo de gestão da expetoração n = 37<br>Grupo BTS n = 37                       | Grupo de gestão da expetoração: o tratamento anti-inflamatório foi baseado na manutenção da contagem de eosinófilos na expetoração abaixo de 3% com uma dose mínima de tratamento anti-inflamatório<br>Grupo de gestão BTS: <i>guidelines</i> BTS/SIGN                                                                                                                                              |
| Hashimoto <i>et al</i> <sup>16</sup>          | Estratégia da Internet n = 51<br>Estratégia convencional n = 38                 | Estratégia da Internet: dose de esteróide ajustada com base nos três componentes: diário eletrónico, algoritmo em construção (que inclui níveis de FeNO) e monitorização de suporte<br>Estratégia convencional: <i>guidelines</i> GINA para o tratamento da asma grave                                                                                                                              |
| Honkoop <i>et al</i> <sup>17</sup>            | Grupo FeNO n = 189<br>Grupo da asma controlada n = 203                          | Randomização do grupo (ao nível da clínica geral)<br>Estratégia FeNO: tratamento com o objetivo de manter a FeNO <50 ppm<br>Estratégia dos sintomas: utilização do ACT incluindo a função pulmonar                                                                                                                                                                                                  |
| Jayaram <i>et al</i> <sup>11</sup>            | Grupo de estratégia da expetoração n = 50<br>Grupo de estratégia clínica n = 52 | Estratégia da expetoração: guiada exclusivamente pela manutenção dos eosinófilos de expetoração induzida <2%<br>Estratégia clínica: <i>guidelines</i> do <i>Canadian Asthma Consensus Group</i>                                                                                                                                                                                                     |
| Malerba <i>et al</i> <sup>15</sup>            | Estratégia da expetoração n = 14<br>Estratégia clínica n = 14                   | Estratégia da expetoração: tratamento baseado na (%) de eosinófilos na expetoração e na FeNO (ppm)<br>Reduzir o ICS se <2% e ≤10 ppm<br>Manter se 2% -3% e 11-20 ppm<br>Intensificar ICS se > 3% e ≥20 ppm<br>Estratégia dos sintomas: pontuação dos sintomas, utilização de SABA e sintomas noturnos                                                                                               |
| Peirsman <i>et al</i> <sup>14</sup>           | Grupo FeNO n = 49<br>Grupo de controlo n = 50                                   | Grupo FeNO: tratamento destinado a manter a FeNO abaixo de 20 ppm<br>Grupo de controlo: <i>guidelines</i> GINA                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Petsky <i>et al</i> <sup>18</sup>             | Grupo FeNO n = 31<br>Grupo dos sintomas n = 32                                  | Grupo FeNO: tratamento ajustado com base no nível da FeNO e no estado de atopia. FeNO elevada definida como:<br>≥ 10 ppm sem SPT positivo<br>≥12 ppm com um SPT positivo<br>≥20 ppm com ≥2 SPT positivos<br>Grupo de controlo: cartões diários de sintomas                                                                                                                                          |
| Pijnenburg <i>et al</i> <sup>18</sup>         | Grupo FeNO n = 39<br>Grupo dos sintomas n = 46                                  | Grupo FeNO: dosagem de ICS guiada pela FeNO de acordo com algoritmo predeterminado<br>Grupo dos sintomas: as pontuações dos sintomas influenciaram a dose do ICS                                                                                                                                                                                                                                    |
| Pike <i>et al</i> <sup>12</sup>               | Grupo FeNO n = 44<br>Grupo de tratamento padrão n = 46                          | Grupo FeNO: medições da FeNO e controlo dos sintomas<br>Grupo de tratamento padrão: controlo dos sintomas conforme gestão clínica com ocultação (medicação de alívio, FEV <sub>1</sub> )                                                                                                                                                                                                            |
| Powell <i>et al</i> <sup>17</sup>             | Grupo FeNO n = 111<br>Grupo de controlo n = 109                                 | Grupo FeNO: processo sequencial, primeiro, as concentrações da FeNO utilizadas para ajustar a dose de ICS e segundo a pontuação do ACT utilizada para ajustar a dose de LABA<br>Grupo clínico: pontos de <i>cut-off</i> do Juniper ACT definidos como asma bem controlada (ACT <0,75), asma parcialmente controlada (0,75 a 1,50) e asma não controlada (> 1,5)                                     |
| Shaw <i>et al</i> <sup>18</sup>               | Grupo FeNO n = 58<br>Grupo de controlo n = 60                                   | Grupo FeNO: FeNO > 26 ppm, ICS foi aumentado. Se FeNO <16 ppm ou <26 ppm em duas ocasiões diferentes, o tratamento foi reduzido<br>Grupo de controlo: o tratamento foi duplicado se <i>Juniper Asthma Control Score</i> (JACS) > 1,57 e o tratamento foi reduzido para metade se o JACS <1,57 durante dois meses consecutivos                                                                       |
| Smith <i>et al</i> <sup>11</sup>              | 97 doentes randomizados de 110 doentes                                          | Grupo FeNO: projetado para manter a FeNO <15 ppm a 250 mL/s<br>Grupo de controlo: ajuste de dose baseado nos sintomas da asma, despertar noturno, utilização de broncodilatador, variação de PFER e FEV <sub>1</sub>                                                                                                                                                                                |
| Syk <i>et al</i> <sup>19</sup>                | Grupo FeNO n = 87<br>Grupo de controlo n = 78                                   | Grupo FeNO: manter o nível da FeNO <24 ppm para as mulheres e <26 ppm para os homens<br>Grupo de controlo: tratamento ajustado com base nos sintomas relatados pelo doente, uso de SABA, exame físico e resultados espirométricos                                                                                                                                                                   |
| Szeffler <i>et al</i> <sup>19</sup>           | Grupo FeNO n = 276<br>Grupo de controlo n = 270                                 | Grupo FeNO: tratamento padrão modificado com base nas medições da FeNO<br>Grupo de controlo: <i>guidelines</i> do Programa Nacional de Educação e Prevenção da Asma                                                                                                                                                                                                                                 |
| Verini <i>et al</i> <sup>10</sup>             | Grupo FeNO n = 32 grupo GINA n = 32                                             | Grupo FeNO apenas na consulta dos 6 meses: tratamento por etapas se > 12 ppm<br>Grupo de controlo: <i>guidelines</i> GINA                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Voorend-van Bergen <i>et al</i> <sup>13</sup> | Grupo FeNO n = 92<br>Grupo de cuidados padrão n = 89                            | Grupo FeNO: tratamento ajustado de acordo com os níveis da FeNO e os resultados do ACT<br>Se ACT ≥20 e:<br>FeNO <25 = reduzir<br>FeNO ≥25 a <50 = sem alteração<br>FeNO ≥50 = intensificar<br>Se ACT <20 e:<br>FeNO ≥25 = intensificar<br>FeNO <25 = sem alteração<br>Grupo de controlo: tratamento ajustado com base nos resultados do ACT<br><20 = intensificar<br>≥20 = sem alteração ou reduzir |

ACT, *Asthma Control Test*; BTS, *British Thoracic Society*; EOS, eosinófilos; FeNO, fração de óxido nítrico exalado; GINA, *Global Initiative for Asthma Asma*; ICS, corticosteróides inalados; LABA, beta-agonista de longa ação; PFER, pico da taxa de fluxo expiratório; SABA, beta-agonista de curta duração; SIGN, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SPT, teste *prick* cutâneo.

## Resumo das medidas (outcomes)

Os *outcomes* primários foram os índices que refletem as agudizações da asma (definidos pelos autores do estudo) durante o período de seguimento. Os *outcomes* secundários foram as diferenças médias (DMs) entre os grupos em medições objetivas da asma ( $FEV_{10}$ , *peak flow*, hiperresponsividade das vias aéreas), nível de FeNO, sintomas da asma (conforme relatado no *Asthma Control Test* (ACT) ou valor da QoL relacionada com a asma) e dose de ICS na visita final.

## Métodos de análise

Os resultados dos estudos que preencheram os critérios de inclusão e relataram qualquer um dos *outcomes* de interesse foram incluídos nas meta-análises subsequentes. À priori separamos as crianças dos estudos com adultos. Todos os dados foram introduzidos em duplicado (HLP / ABC ou HLP / KK) e verificados em triplicado (CJC). Combinamos os dados para meta-análises apenas quando eram significativos (isto é, com base em critérios clínicos e estatísticos). Analisamos os dados dicotômicos como OR e dados contínuos como DM, ou como DM padronizada, se foram utilizadas diferentes escalas de medida entre os estudos. Para os dados dicotômicos, relatamos a proporção de participantes que contrinuíram para cada resultado em comparação com o número total randomizado.

A variância inversa genérica foi utilizada para a análise da *rate ratio* (RR) dos eventos comuns, onde um indivíduo pode ter mais de um evento. As RRs foram retiradas dos artigos publicados e os EPs (erros padrão) do *log* RR foram calculados a partir dos ICs ou valores de *p* publicados nos trabalhos. Os números necessários para tratar (NNT) foram calculados a partir do OR agrupado e do seu IC 95% aplicado a um risco de *baseline* especificado utilizando uma calculadora *online*.<sup>16</sup> Os efeitos fixos foram utilizados durante todo o período, a menos que o contrário fosse indicado.

Qualquer heterogeneidade entre os resultados do estudo foi descrita e testada para verificar se atingiu significância estatística usando um teste  $\chi^2$ . Incluímos o IC 95% estimado utilizando um modelo de efeitos aleatórios sempre que havia preocupações sobre a heterogeneidade estatística. A heterogeneidade foi considerada significativa quando o valor de *p* foi  $<0,100$ .<sup>17</sup> Utilizamos a estatística  $I^2$  para medir em cada análise a heterogeneidade entre os ensaios. Se identificássemos uma heterogeneidade substancial ( $> 50\%$ ), reportávamos e explorávamos as possíveis causas. A análise de subgrupo foi pla-

neada (1) como base para o ajuste do ICS no grupo de controlo (monitorização orientada por *guidelines* versus não orientado por *guidelines*); (2) utilização da espirometria ou *peak flow* como ferramenta de monitorização complementar para ajuste da medicação (vs não-utilização de espirometria ou *peak flow*); (3) ICS na *baseline* no início da intervenção ( $<800 \mu\text{g}/\text{dia}$  vs  $> 800 \mu\text{g}/\text{dia}$  equivalente a budesonida); (4) pontos *cut-off* para ajuste da medicação.

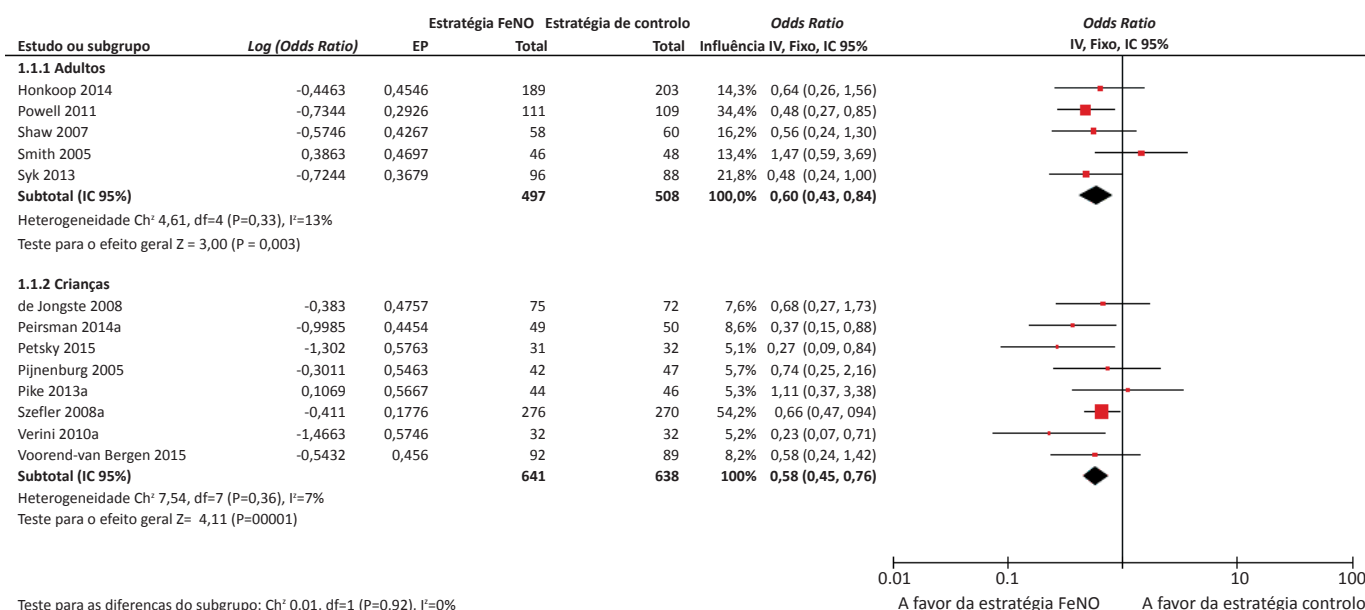
Utilizamos as cinco considerações do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (limitações do estudo, consistência do efeito, imprecisão, indireta e viés da publicação) para avaliar a qualidade de um upo de evidências no que se refere aos estudos que contribuíram com os dados para as meta-análises para os *outcomes* pré-especificados.

## RESULTADOS

### Seleção dos estudos e características dos estudos

As pesquisas realizadas em 2017 identificaram 1208 publicações para a estratégia baseada na FeNO e 1213 para a expetoração. Após a triagem, foram recuperados 30 e 7 artigos respetivamente, mas apenas 16 e 6, respetivamente, preencheram os critérios de inclusão (figura 1), incluindo os nove estudos da revisão anteriores.<sup>12</sup> Os 22 estudos consistiram em 16 ensaios baseados na FeNO (sete em adultos, nove em crianças) e seis ensaios baseados na expetoração (cinco em adultos e um em crianças), que incluíram um total de 3500 participantes, dos quais 3208 completaram os estudos (91,7%).

Dos 22 estudos incluídos (quadro 1, Quadro 1 suplementar *online*), 9 eram estudos com um único centro,<sup>18–26</sup> 2 eram com dois centros<sup>27,28</sup> e 11 eram multicentricos.<sup>29–39</sup> Dez estudos foram realizados em crianças ou adolescentes,<sup>18–20,26,28–30,32–34</sup> e 12 envolveram participantes adultos.<sup>21–25,27,31,35–39</sup> Classificamos os estudos realizados em crianças / adolescentes com base na idade média relatada em oposição aos critérios de entrada. Nove estudos foram com dupla-ocultação, estudos com grupos paralelos,<sup>18,24,26–29,31,32,35</sup> sete foram com ocultação simples, estudos com grupos paralelos,<sup>19,21,22,25,33,34,38</sup> e seis estudos sem ocultação.<sup>20,23,30,36,37,39</sup> Vinte e um artigos foram publicados em inglês e um foi traduzido do chinês.<sup>22</sup> Sete estudos foram apoiados pela Aerocrine, fabricante do medidor da FeNO (Quadro 1 suplementar *online*). Verificou-se um grau de heterogeneidade clínica entre os estudos (quadro 1, Quadro 1 suplementar *online*), principalmente no que diz respeito à definição de uma agudização da asma e



**Figura 2** Número de indivíduos que tiveram  $\geq 1$  agudização durante o período do estudo (FeNO).

**Quadro 2** Número de participantes que tiveram  $\geq 1$  agudização durante o período do estudo (FeNO)

| Estudos em adultos                            | Grupo FeNO       |            | Grupo de controlo |            |
|-----------------------------------------------|------------------|------------|-------------------|------------|
|                                               | N com agudização | N do grupo | N com agudização  | N do grupo |
| Honkoop <i>et al</i> <sup>27</sup>            | 23               | 189        | 30                | 203        |
| Powell <i>et al</i> <sup>27</sup>             | 28               | 111        | 45                | 109        |
| Berry <i>et al</i> <sup>9</sup>               | 12               | 58         | 19                | 60         |
| Smith <i>et al</i> <sup>21</sup>              | 14               | 46         | 11                | 48         |
| Syk <i>et al</i> <sup>29</sup>                | 15               | 93         | 25                | 88         |
| <i>Paediatric studies</i>                     |                  |            |                   |            |
| de Jongste <i>et al</i> <sup>30</sup>         | 9                | 75         | 12                | 72         |
| Peirsman <i>et al</i> <sup>34</sup>           | 11               | 49         | 22                | 50         |
| Petsky <i>et al</i> <sup>28</sup>             | 6                | 31         | 15                | 32         |
| Pijnenburg <i>et al</i> <sup>18</sup>         | 7                | 42         | 10                | 47         |
| Pike <i>et al</i> <sup>32</sup>               | 37               | 44         | 38                | 46         |
| Szeffler <i>et al</i> <sup>29</sup>           | 91               | 278        | 115               | 270        |
| Verini <i>et al</i> <sup>30</sup>             | 16               | 32         | 26                | 32         |
| Voorend-van Bergen <i>et al</i> <sup>33</sup> | 9                | 92         | 14                | 89         |

FeNO, fração de óxido nítrico exalado.

à FeNO e aos *cut-offs* dos eosinófilos na expetoração utilizados para ajustar as terapêuticas. Embora as agudizações da asma tenham sido uma medida de *outcome* em todos os trabalhos, estas diferiram na forma como foram definidas, variando de consultas de urgência não programadas<sup>25</sup> até definindo uma agudização através da utilização dos cartões diários de dados.<sup>21-28</sup> Dois estudos definiram uma agudização como uma diminuição na função pulmonar matinal.<sup>24</sup> Apesar de existirem variações em como as agudizações foram definidas, todos os estudos incluídos geriram as agudizações de forma uniforme com esteróides orais de resgate. Os algoritmos para ajuste dos medicamentos diferiram entre os estudos e os valores de *cut-off* para o aumento ou redução também variaram nos estudos da FeNO (variação entre 12<sup>20</sup> a 50 ppm<sup>37</sup>), e as percentagens de eosinófilos na expetoração variaram entre 2<sup>31</sup> e 8<sup>23</sup>.

## Outcomes e síntese de resultados

### Primário (agudizações)

Tanto em adultos como em crianças, o número de participantes com agudizações (durante o período de seguimento de 18 a 52 semanas) no grupo cujo tratamento foi ajustado de acordo com a FeNO foi significativamente menor do que no grupo controlo; em adultos, OR foi 0,60 (IC95% 0,43 a 0,84,  $p = 0,003$ ; participantes = 1005; estudos = 5) e em crianças a OR foi 0,58 (IC 95% 0,45 a 0,76,  $p < 0,0001$ ; participantes = 2284; estudos = 8) (figura 2). Com base no número de participantes que tiveram pelo menos uma agudização durante o período do estudo (quadro 2), o número necessário para tratar para ter

benefício (NNTB) durante 52 semanas foi de 12 (IC 95% 8 a 32) em adultos e 9 (IC 95 % 6 a 15) em crianças.

A taxa de agudizações no grupo da estratégia FeNO foi significativamente menor do que nos controlos em adultos (RR 0,59, IC 95% 0,45 a 0,76; participantes = 842; estudos = 5). Não houve diferença significativa entre os grupos relativamente aos dados pediátricos e como estava presente heterogeneidade estatística entre os estudos, utilizamos a análise de efeitos aleatórios para calcular a taxa de agudizações ao longo de 52 semanas (DM -0,37, 95% CI -0,8 a 0,06; participantes = 736; estudos = 4).

Na meta-análise baseada na expetoração (figura 3), significativamente menos adultos e crianças do grupo da estratégia baseada na expetoração apresentaram agudizações por asma em comparação com o grupo controlo (73 vs 100;  $p = 0,0002$ ), OR 0,36 (IC 95% 0,21 a 0,62); participantes = 173; estudos = 4. O NNT para evitar qualquer agudização num participante (adultos) foi de 5 (IC 95% 4 a 11) ao longo de 16 meses.

## Outcomes secundários

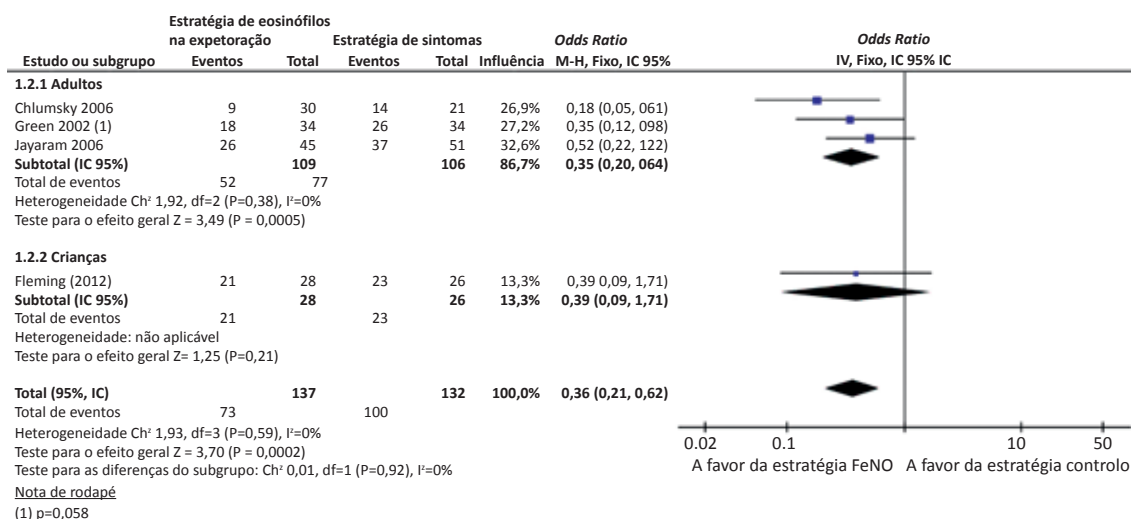
### Dose de corticosteroide inalado (ICS)

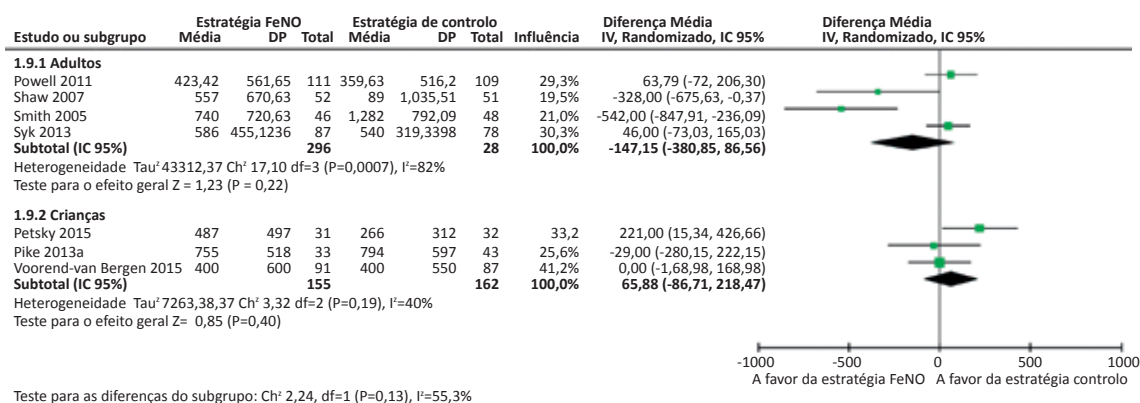
Para os estudos baseados na FeNO, a meta-análise não encontrou diferenças significativas entre os grupos na dose final de ICS para adultos ou crianças (figura 4). Nos adultos, a direção favoreceu a estratégia da FeNO (DM entre grupos foi -147,15  $\mu$ g equivalente a budesonida; IC95% -380,85 a 86,56;  $p = 0,22$ ; participantes = 582; estudos = 4), mas nas crianças a direção favoreceu a estratégia de controlo (DM 65,88  $\mu$ g equivalente a budesonida, 95% IC -86,71 a 218,47;  $p = 0,40$ ; participantes = 317; estudos = 3) (figura 4).

Todos os cinco estudos que utilizaram os eosinófilos na expetoração para ajustar o tratamento não relataram diferenças nas doses de ICS utilizadas entre os grupos (figura 1 suplementar online). Os DPs para os grupos não estavam disponíveis no artigo de Jayaram *et al.*<sup>31</sup> e foram estimados com base nos dados do artigo de Green *et al.*<sup>24</sup> A dose média de ICS por pessoa por dia ( $\mu$ g equivalente a budesonida) entre os grupos não foi significativa nos estudos com adultos (DM 0,67, IC 95% -154,39 a 155,73;  $p = 0,99$ ; participantes = 262; estudos = 4). Da mesma forma, não houve diferença nas doses diárias de ICS no único estudo pediátrico (DM 67,0, IC 95% -264,81 a 398,81;  $p = 0,69$ ; participantes = 54).

## Pontuações dos sintomas e outros resultados

As pontuações dos sintomas ou ACT não diferiram significativamente entre os grupos para os estudos da FeNO em adultos ou crianças (figura 2 suplementar online). Em adultos (quatro estudos), a direção da diferença nas pontuações favoreceu a estratégia da FeNO, DM foi -0,08 (IC 95% -0,18 a 0,01;

**Figura 3** Número de indivíduos que tiveram  $\geq 1$  agudização durante o período do estudo (SpEos).



**Figura 4** Dose de corticosteroide inalado na visita final (FeNO).

$p = 0,09$ ; participantes = 707), mas a direção nas crianças favoreceu o grupo controle: a diferença média foi de 0,14 (95% IC -0,18 a 0,47;  $p = 0,39$ ; participantes = 724; estudos = 2). Para os estudos baseados na expetoração, os dois estudos que relataram pontuações dos sintomas também não descreveram diferença significativa nas pontuações dos sintomas entre os grupos.<sup>23 24</sup> Da mesma forma, para o *outcome* das pontuações da QoL na asma, não houve diferenças significativas entre os grupos para os estudos baseados na FeNO em adultos e crianças (figura 3 suplementar *online*). Em adultos, houve apenas dois estudos e a DM nas crianças foi de 0,09 (95% IC -0,08 a 0,26;  $p = 0,29$ ; estudos = 3).

Não foram relatados dados suficientes dos estudos individuais para realizar uma meta-análise para os outros *outcomes* secundários (FEV<sub>1</sub>, HRVA, utilização de beta-agonista de resgate). Enquanto o FEV<sub>1</sub> foi relatado em todos os estudos, os dados não foram fornecidos; os estudos descritos não encontraram diferença entre os participantes que tiveram tratamento ajustado pelos marcadores inflamatórios em comparação ao grupo controle.

### Análises de subgrupos

De acordo com o quadro 1, 8 dos 16 estudos baseados na FeNO<sup>20,21 29 32 34-36 38</sup> utilizaram a monitorização guiada por *guidelines* para o grupo de controle. Nesta análise de subgrupos baseada em estudos que utilizaram a monitorização guiada, não estava presente a diferença significativa para o *outcome* primário do número de participantes que tiveram uma ou mais agudizações (OR 0,87, IC 95% 0,47 a 1,61) em adultos (quatro estudos), mas em crianças (quatro estudos) ainda favoreceu significativamente a estratégia da FeNO (OR 0,67, IC 95% 0,51-0,90). Os resultados da análise do subgrupo para “valores de *cut-off* da FeNO” foram semelhantes às análises principais; o grupo da FeNO teve significativamente menos agudizações. Como não existiam dados suficientes, não podemos realizar análises de subgrupos para os outros subgrupos planejados.

### Risco de viés nos estudos individuais

O diagrama de risco de viés (figura 5) mostra que oito estudos<sup>18 24-28 31 34 38</sup> foram avaliados como tendo boa qualidade metodológica, mas em todos os estudos os detalhes eram insuficientes relativamente à alocação e adequação da ocultação. Sete estudos<sup>20 23 30 33 36 37 39</sup> foram abertos ou com ocultação simples (seis eram estudos da FeNO, um referia-se à expetoração). Quando foram removidos os dados dos seis estudos abertos da FeNO<sup>20,30,33,36,37,39</sup>, os resultados do *outcome* primário (agudizações) não se alteraram. Nos adultos, o número de participantes que tiveram uma ou mais agudizações durante o período do estudo foi OR 0,63 (IC 95% 0,41 a 0,96; participantes = 432; estudos = 3) e as taxas de agudização (RR 0,61; IC 95% 0,45; 0,82; participantes = 661, estudos = 4). Nas crianças, o número de participantes que tiveram uma ou mais agudizações durante o período do estudo foi OR 0,67 (IC 95% 0,50 a 0,89; participantes = 887, estudos = 5).

Um estudo com base nos eosinófilos na expetoração<sup>23</sup> não utilizou ocultação; no entanto, a remoção do dado deste estudo não alterou os resultados do *outcome* primário (agudizações), a ocorrência de qualquer agudização (RR 0,66, IC 95% 0,46, 0,93; participantes = 218; estudos = 3) ou o número de participantes que tiveram uma ou mais agudizações durante o período do estudo (OR 0,43, IC 95% 0,24 a 0,79; participantes = 218; estudos = 3).

Para os artigos de adultos baseados na FeNO, a qualidade das evidências que utilizaram a abordagem GRADE supõe que, dos três *outcomes* avaliados, dois eram de qualidade média e um (dose ICS na visita final) era de qualidade muito baixa devido aos grandes intervalos de confiança e ao facto de um estudo<sup>39</sup> ser aberto, assim como a heterogeneidade entre as doses (quadro 3). Para os estudos sobre crianças baseados na FeNO, a qualidade foi média para dois *outcomes* e muito baixa para um (taxa de agudizações). Este resultado foi desclassificado em três níveis para um estudo aberto,<sup>20</sup> imprecisão e heterogeneidade ( $I^2 = 67\%$ ) (quadro 4). Para os estudos baseados na expetoração, a avaliação GRADE mostra que a qualidade dos três *outcomes* foi, média para dois *outcomes* (agudizações) e baixa (dose ICS) devido à falta de ocultação num estudo,<sup>23</sup> e a variação das doses dentro e entre os estudos (quadro 5).

### DISCUSSÃO

Nesta meta-análise, combinamos dados das nossas três revisões Cochrane<sup>13-15</sup> que avaliaram a eficácia do ajuste da medicação para a asma (predominantemente ICS) com base em marcadores eosinofílicos das vias aéreas (FeNO ou eosinófilos na expetoração) em comparação com os controlos (sintomas clínicos com ou sem espirometria / *peak flow*) para *outcomes* relacionados com a asma em crianças e adultos. Com base em 22 estudos envolvendo 3500 adultos e crianças (3208 concluíram), descobrimos que as crianças e adultos randomizados para a estratégia de marcadores eosinofílicos (em comparação com os controlos) apresentavam significativamente menos probabilidade de sofrer uma agudização durante o período de seguimento (4,5 a 24 meses). A taxa de agudizações também foi significativamente menor em adultos randomizados para a estratégia da FeNO ou da expetoração (em comparação com os controlos), mas não em crianças. Não houve diferença significativa na dose final de ICS em crianças ou em adultos. Tanto para as estratégias da FeNO quanto para as estratégias baseadas na expetoração, não houve diferença entre os grupos para todos os *outcomes* secundários (FEV<sub>1</sub>, ACT, QoL, hiperresponsividade das vias aéreas ou utilização de agonista beta<sub>2</sub>).

Nesta revisão atualizada das nossas meta-análises combinadas anteriores,<sup>12</sup> os dados sobre a expetoração permaneceram inalterados, ou seja, a utilização da expetoração para orientar as terapêuticas para a asma em adultos é benéfico para o resultado da redução das agudizações. O único novo estudo pediátrico<sup>26</sup> não encontrou diferença significativa entre os grupos para este *outcome*, embora tenha favorecido a estratégia baseada na expe-

|                         | Gerção de sequência aleatória (viés de seleção) | Alocação de ocultação (viés de seleção) | Ocultação para os participantes e pessoal (viés de desempenho) | Ocultação dos resultados dos outcomes (viés de detecção) | Outcome com dados incompletos (viés de atrito) | Reporte seletivo (viés de reporte) | Outros vieses |
|-------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Calhoun 2012            | ?                                               | ?                                       | ?                                                              | ?                                                        | +                                              | -                                  | ?             |
| Cao 2007                | ?                                               | ?                                       | ?                                                              | +                                                        | ?                                              | ?                                  | ?             |
| Chlumsky 2006           | +                                               | ?                                       | -                                                              | ?                                                        | ?                                              | ?                                  | ?             |
| de Jongste 2008         | ?                                               | ?                                       | -                                                              | -                                                        | +                                              | ?                                  | -             |
| Fleming 2012            | +                                               | ?                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Fristch 2006            | ?                                               | ?                                       | ?                                                              | ?                                                        | -                                              | -                                  | -             |
| Green 2002              | +                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Hashimoto 2011          | +                                               | ?                                       | -                                                              | -                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Honkoop 2014            | +                                               | ?                                       | -                                                              | -                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Jayaram 2006            | +                                               | ?                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Malerba 2015            | ?                                               | ?                                       | ?                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | +             |
| Peirsman 2014           | ?                                               | +                                       | +                                                              | ?                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Petsky 2015             | +                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | -                                  | +             |
| Pijnenburg 2005         | ?                                               | ?                                       | +                                                              | +                                                        | -                                              | ?                                  | ?             |
| Pike 2013               | +                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | -                                              | ?                                  | -             |
| Powell 2011             | +                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Shaw 007                | ?                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | ?                                  | +             |
| Smith 2005              | ?                                               | ?                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | ?                                  | ?             |
| Syk 2013                | ?                                               | +                                       | -                                                              | -                                                        | +                                              | +                                  | ?             |
| Szeffler 2008           | +                                               | +                                       | +                                                              | +                                                        | +                                              | -                                  | ?             |
| Verini 2010             | ?                                               | ?                                       | -                                                              | -                                                        | ?                                              | -                                  | ?             |
| Voorend-van Bergen 2015 | +                                               | ?                                       | -                                                              | +                                                        | +                                              | +                                  | ?             |

**Figura 5** Resumo do risco de viés.

toração. No entanto, a OR para os estudos em adultos e pediátricos combinados permaneceu inalterada em 0,36, mas o IC 95% foi marginalmente menor de 0,20 a 0,64 para 0,21 a 0,62.

Em contraste com os dados da expetoração, os 10 estudos adicionais incluídos nas análises da estratégia da FeNO alteraram o ‘nenhum benefício’ encontrado em nossa revisão anterior<sup>12</sup> para ‘algum benefício’, pois a utilização de uma estratégia baseada na FeNO reduziu o número de participantes com agudizações da asma durante o período de seguimento, tanto em crianças como em adultos. No entanto, o benefício foi inconsistente, já que não houve diferença significativa entre os grupos nas análises de sensibilidade para adultos, enquanto nas crianças não houve diferenças entre os grupos quanto à taxa de agudizações. Embora estes novos dados apoiem os autores que anteriormente defendiam a utilização dos níveis da FeNO para ajustar a medicação,<sup>40</sup> não acreditamos que atualmente existam evidências suficientes para usar universalmente a FeNO para monitorizar a inflamação das vias aéreas como recomendado por outros.<sup>41</sup>

Em contraste com os dados favoráveis no *outcome* das agudizações para as estratégias da expetoração e da FeNO, os dados para outros *outcomes* da asma (FEV<sub>1</sub>, pontuações dos sintomas, QoL e utilização de agonistas beta<sub>2</sub>) permaneceram inalterados, ou seja, nem a estratégia da expetoração nem a da FeNO mostraram ter qualquer vantagem sobre os braços de controlo. Pode existir várias razões para este resultado, incluindo a conhecida discordância entre o controlo da asma e as agudizações.<sup>1</sup> Embora as agudizações sejam um *outcome* importante, as medidas subjetivas de controlo da asma também são importantes. Assim, embora os nossos achados demonstrem a utilização de marcadores eosinofílicos nas vias aéreas para orientar a medicação em futuras agudizações, é discutível se uma destas estratégias deve ser universalmente defendida. A análise da expetoração é restrita a laboratórios com experiência específica, consome muito tempo e nem sempre é bem-sucedida, especialmente em crianças pequenas. A utilização da FeNO universalmente adicionará um custo substancial aos milhões de pessoas que têm asma. Adicionalmente, atualmente não existe nenhum algoritmo baseado em evidências sobre como ajustar o tratamento com base nos níveis da FeNO (ou mesmo nos níveis de eosinófilos na expetoração) e as várias *guidelines* (como GINA,<sup>1</sup> BTS,<sup>2</sup> NAC<sup>3</sup>) diferem em quando e como intensificar e reduzir as terapêuticas para a asma. No entanto, é mais provável que a utilização de marcadores eosinofílicos nas vias aéreas para orientar a terapêutica da asma seja benéfico para o subconjunto de pessoas com agudizações de asma frequentes.

Os dados dos estudos baseados na FeNO também precisam ser considerados à luz de várias questões. Primeiro, apenas um<sup>28</sup> dos 16 estudos incluídos que utilizavam a FeNO considerou a presença ou a gravidade da atopia no algoritmo de gestão, embora alguns, mas não todos os indivíduos, fossem atópicos. A FeNO é maior quando a inflamação eosinofílica está presente; no entanto, também é maior noutras condições (por exemplo, atopia, rinite alérgica, eczema).<sup>1</sup> Segundo, os pontos de *cut-off* da FeNO utilizados para intensificar ou diminuir a terapêutica diferiram entre os estudos (variação de 15 a 50 ppm). Os participantes do estudo de Pijnenburg *et al.*<sup>18</sup> (estudo pediátrico) tiveram a maior dose diária média de ICS, e também tiveram um nível da FeNO bastante elevado na visita final (aproximadamente 25,5 ppm no grupo da FeNO, 36,7 nos controlos). De modo desconcertante, a utilização da estratégia da FeNO não resultou num nível mais baixo da FeNO no final do ensaio. Adicionalmente, alguns dos algoritmos utilizaram uma rede de segurança para evitar doses excessivamente elevadas de ICS em alguns participantes cujos a FeNO permaneceu elevada. Terceiro, conforme relatado no quadro de risco de viés (quadro 2), não foi possível obter medições precisas da FeNO em cada visita, seja por problemas na analisador<sup>30</sup> ou problemas técnicos.<sup>19</sup> Além disso, precisam de ser considerados muitos aspetos na análise da FeNO; isto inclui o tempo da espirometria (reduz de forma transitória a FeNO), alimentos e bebidas, ritmo circadiano, história de tabagismo, NO ambiental e exercício.<sup>42</sup> Por fim, os valores da FeNO nem sempre refletem os níveis de eosinofilia das vias aéreas, como mostrado num ECR que utilizou mepolizumabe.<sup>43</sup>

### Limitações de revisão

Esta revisão sistemática é limitada a 22 estudos com 3208 indivíduos a concluir os ensaios. Embora os estudos compartilhem alguns problemas comuns, existem também diferenças substanciais, de salientar a definição de agudização da asma, os participantes, como foi tomada a decisão de prescrever esteroides orais, os níveis de *cut-off* para a FeNO e eosinófilos na expetoração foram diferentes, as estratégias de controlo (que muitas vezes utilizou medidas múltiplas) e como os medicamentos foram ajustados. Adicionalmente, 7 dos 16 estudos baseados na FeNO foram apoiados pelos fabricantes da FeNO e, apesar de

**Quadro 3** Resumo dos resultados das principais comparações: estudos em adultos baseados na FeNO**Ajuste do tratamento da asma utilizando a FeNO vs sintomas clínicos****Doente ou população:** adultos com asma**Ambiente:** ambulatório**Intervenção:** tratamento da asma ajustado pela FeNO**Comparação:** tratamento da asma ajustado pelos sintomas clínicos

| Outcomes                                                                                                                        | Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)                                       |                                                                                                               | Efeito relativo (IC 95%)      | Número de participantes (estudos) | Qualidade da evidência (GRADE)  | Comentários                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                 | Risco com o tratamento da asma ajustado pelos sintomas clínicos †            | Risco com o tratamento da asma ajustado pela FeNO                                                             |                               |                                   |                                 |                                                                                                                          |
| No. de participantes que tiveram ≥1 agudizações durante o período do estudo<br>Seguimento: intervalo de 18 semanas a 52 semanas | 25 em 100                                                                    | 17 em 100 (13 a 22)                                                                                           | OR 0,60 (0,43 a 0,84)         | 1005 (5 ECRs)                     | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>1</sup>         | -                                                                                                                        |
| No. de agudizações em 52 semanas (taxas de agudização)<br>Seguimento: média de 52 semanas                                       | O grupo controlo variou entre 0,23 e 0,9 agudizações em 52 semanas           | -                                                                                                             | Rate ratio 0,59 (0,45 a 0,77) | 842 (5 ECRs)                      | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>1</sup>         | -                                                                                                                        |
| Dose de ICS na visita final<br>Seguimento: intervalo de 18 semanas a 52 semanas                                                 | A dose média de ICS tomada pelo grupo controlo na visita final foi de 659 µg | A dose média de ICS tomada pelos grupos da FeNO foi 17,01 menor (inferior a 101,75 e superior a 67,72) 577 µg | -                             | 582 (4 ECRs)                      | ⊕⊕⊕⊕ Muito baixa <sup>2,3</sup> | Uma análise de sensibilidade de efeitos aleatórios deu um resultado muito impreciso: DM –147.15 (IC 95% –380,85 a 86,56) |

Grau de evidência do GRADE Working Group:

Elevada qualidade: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo do estimado.

Qualidade média: Estamos moderadamente confiantes no efeito estimado. O verdadeiro efeito provavelmente está próximo do estimado, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa qualidade: A confiança na estimativa do efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do estimado.

Qualidade muito baixa: Temos muito pouca confiança na estimativa do efeito. O verdadeiro efeito é provavelmente substancialmente diferente do estimado.

\* O risco no grupo de intervenção (e o seu IC 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e o seu IC 95%).

† Os riscos do grupo controlo foram calculados como uma média das pontuações ou eventos dos grupos de controlo dos estudos que contribuíram para cada análise. Não pudemos calcular um risco de controlo para o número de agudizações em 52 semanas porque não tínhamos informações para cada braço dos estudos, apenas relações entre eles.

FeNO, fração de óxido nítrico exalado; ICS, corticosteroides inalados; DM, diferença média; ECR, ensaio clínico randomizado.

**Quadro 4** Resumo dos achados das principais comparações: estudos pediátricos baseados na FeNO**Ajuste do tratamento da asma utilizando a FeNO vs sintomas clínicos****Doente ou população:** adultos com asma**Ambiente:** ambulatório**Intervenção:** tratamento da asma ajustado pela FeNO**Comparação:** tratamento da asma ajustado pelos sintomas clínicos

| Outcomes                                                                                   | Efeitos absolutos previstos * (IC 95%)                                               |                                                                                                                                                      | Efeito relativo (IC 95%) | Número de participantes (estudos) | Qualidade da evidência (GRADE) | Comentários |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------|
|                                                                                            | Risco com os sintomas clínicos                                                       | Risco com o tratamento da asma ajustado pela FeNO                                                                                                    |                          |                                   |                                |             |
| No. de participantes que tiveram ≥1 agudizações durante o período do estudo (48,5 semanas) | 40 em 100                                                                            | 28 em 100 (23 a 33)                                                                                                                                  | OR 0,58 (0,45 a 0,75)    | 1279 (8 ECRs)                     | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>1</sup>        | -           |
| No. de agudizações da asma em 52 semanas (taxa de agudização)                              | O número médio de agudizações da asma em 52 semanas (taxa de agudização) foi de 1,66 | O número médio de agudizações da asma em 52 semanas (taxa de agudização) no grupo de intervenção foi de 0,37 (inferior a 0,8 e superior a 0,06)      | DM –0,37 (–0,8 a 0,06)   | 736 (4 ECRs)                      | ⊕⊕⊕⊕ Muito baixa <sup>2</sup>  | -           |
| Dose de ICS na visita final (equivalente a budesonida)                                     | A dose média de ICS na visita final (equivalente a budesonida) foi de 483 µg/dia     | A dose média de ICS na visita final (equivalente a budesonida) no grupo de intervenção foi 63,95 µg/dia maior (superior a 51,89 e inferior a 179,79) | -                        | 317 (3 ECRs)                      | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>3</sup>        | -           |

\* O risco no grupo de intervenção (e o seu IC 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e o seu IC 95%).

FeNO, fração de óxido nítrico exalado; ICS, corticosteroide inalado; DM, diferença média; ECR, ensaio clínico randomizado.

não termos conhecimento de qualquer viés da publicação, não podemos ter certeza de sua existência.

**CONCLUSÃO**

A adaptação da terapêutica da asma, baseada na FeNO ou nos eosinófilos na expetoração, demonstrou ser eficaz na diminuição do número de agudizações da asma em adultos. Ajustar o tratamento com base nos níveis da FeNO para crianças tendeu a

diminuir o número de agudizações da asma à custa do aumento das doses de ICS. Atualmente, apesar de sua popularidade, não existem evidências suficientes para advogar a sua utilização na prática clínica de rotina.

Adicionalmente, os dados que começam com meta-análises baseadas em dados individuais de doentes (DID) de todos os estudos podem dar ainda mais informação sobre a eficácia de estratégias baseadas em marcadores eosinofílicos das vias

**Quadro 5** Resumo dos achados das principais comparações: estudos baseados na eosinofilia na expetoração**Intervenções ajustadas com base nos eosinófilos na expetoração em comparação com intervenções ajustadas com base nos sintomas clínicos para a asma em adultos e crianças****Doente ou população: adultos e crianças com asma****Ambiente: ambulatório do hospital****Intervenção: com base na contagem de eosinófilos na expetoração****Comparação: com base nos sintomas clínicos**

| Outcomes                                                                                     | Riscos comparativos ilustrativos * (IC 95%) |                                                                                                                                           |                          |                                   |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                              | Risco assumido a 1 ano                      | Risco correspondente                                                                                                                      | Efeito relativo (IC 95%) | Número de participantes (estudos) | Qualidade da evidência (GRADE) |
| No. de participantes que tiveram uma ou mais agudizações durante o período do estudo         | 82 em 100                                   | 62 em 100 (49 a 74)                                                                                                                       | OR 0,36 (0,21 a 0,62)    | 228 (3 estudos)                   | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>1</sup>        |
| Seguimento: 12 a 24 meses                                                                    |                                             |                                                                                                                                           |                          |                                   |                                |
| Hospitalizações                                                                              | 24 em 100                                   | 8 em 100 (3 a 21)                                                                                                                         | OR 0,28 (0,09 a 0,84)    | 269 (4 estudos)                   | ⊕⊕⊕⊕ Média <sup>2</sup>        |
| Seguimento: 12 a 24 meses                                                                    |                                             |                                                                                                                                           |                          |                                   |                                |
| Dose média de corticosteroides inalados por pessoa por dia (equivalente a budesonida µg/dia) |                                             | A dose média de corticosteroides inalados por pessoa por dia nos grupos de intervenção foi de 13 µg/dia (superior a 128 e inferior a 153) |                          | 316 (4 estudos)                   | ⊕⊕⊕⊕ Baixa <sup>3</sup>        |
| Seguimento: 12 a 24 meses                                                                    |                                             |                                                                                                                                           |                          |                                   |                                |

\* A base para o risco assumido é a média dos dois estudos com duração de 1 ano. O risco correspondente (e o seu IC 95%) baseia-se no risco assumido no grupo de comparação e no efeito relativo da intervenção (e o seu IC 95%).

aéreas. Se a meta-análise dos DID não der mais clarificação, por exemplo, a alteração na FeNO antes do ajuste da medicação, são necessários mais ECRs em adultos e crianças. Idealmente, estes ensaios clínicos randomizados devem incluir estratificação, por exemplo, dose elevadas *versus* baixas de ICS e asma eosinofílica *versus* não eosinofílica e custo-efetividade.

**Colaboradores** Todos os autores contribuíram e reviram o manuscrito. HLP, ABC e KMK extraíram os dados e realizaram a análise. CJC fez a tripla verificação de todos os dados e deu suporte estatístico.

**Financiamento** Asthma Australia —HLP é apoiado pela Early Career Fellowship; ABC pelo National Health and Medical Research Council—10058213 Practitioner Fellowship; Programme Grants for Applied Research—13/89/14 Cochrane Programme Grant (KMK e CJC).

**Conflitos de interesse** HLP e ABC conduziram um estudo controlado randomizado em crianças sobre este tema. Os outros autores não têm conflitos de interesse a declarar. **Consentimento do doente** Não foi necessário.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisto externamente por pares. © Autor(es) do artigo (ou do(s) seu(s) empregador(es), salvo indicação em contrário no texto do artigo) 2018. Todos os direitos reservados. Não é permitida nenhuma utilização comercial a menos que expressamente concedida.

## REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthmanagement-and-prevention/> (accessed Nov 2017).
- British Thoracic Society (BTS)/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma—a national clinical guideline. 2016 <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016>.
- National Asthma Council, Australia. Asthma Management Handbook Melbourne. 2016 <http://www.astmahandbook.org.au> (accessed July 2017).
- Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:3–8.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59–99.
- Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1077–82.
- Dean K, Niven R. Phenotypes A. Asthma phenotypes and endotypes: implications for personalised therapy. *BioDrugs* 2017;31:393–408.
- Doutwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643–8.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043–9.
- Wark PA, Gibson PG. Clinical usefulness of inflammatory markers in asthma. *Am J Respir Med* 2003;2:11–19.
- Kippelen P, Caillaud C, Robert E, et al. Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise-induced hypoxaemia. *Pflügers Arch* 2002;444:397–404.
- Petsky HL, Cates CJ, Lasserion TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199–208.
- Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD011439.

- Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD011440.
- Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD005603.
- R x v. Online NNT calculator [program]. 3 version. 2008. 171 n: Higgins JP, Green S, eds. Analysing and presenting results. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, updated, 2005.
- Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, et al. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:831–6.
- Fritsch M, Uxa S, Horak F, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:855–62.
- Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, et al. FeNO as a Marker of airways inflammation: the possible implications in childhood asthma management. *J Allergy* 2010;2010:1–7.
- Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163–73.
- Cao WL, Sun YC, Yao WZ. [A study on a therapeutic protocol to improve the control of persistent asthma by monitoring sputum eosinophil counts]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007;30:334–8.
- Chlumsky J, Striz I, Terl M, et al. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006;34:129–39.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
- Malherba M, Radaeli A, Olivini A, et al. The combined impact of exhaled nitric oxide and sputum eosinophils monitoring in asthma treatment: a prospective cohort study. *Curr Pharm Des* 2015;21:4752–62.
- Fleming L, Wilson N, Regamey N, et al. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193–8.
- Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983–90.
- Petsky HL, Li AM, Au CT, Am L, Ct A, et al. Management based on exhaled nitric oxide levels adjusted for atopy reduces asthma exacerbations in children: a dual centre randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:535–43.
- Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065–72.
- de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, et al. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93–7.
- Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483–94.
- Pike K, Selby A, Price S, et al. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: a randomised controlled trial. *Clin Respir J* 2013;7:204–13.
- Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verbeke AA, Brackel HJ, et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70:543–50.
- Peirsmann EJ, Carvelli TJ, Hage PY, et al. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:624–31.
- C alhoum WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987–97.
- Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:514–20.
- Honkoop PJ, Loijmans RJ, Termeer EH, et al. Symptom- and fraction of exhaled nitric oxide-driven strategies for asthma control: a cluster-randomized trial in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:682–8.
- Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231–7.
- Syk J, Malinovschi A, Johansson G, et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:639–48.
- Szeffler SJ. Facing the challenges of childhood asthma: what changes are necessary? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:685–8.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–15.
- 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.
- 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.

# Polissonografia *versus* monitorização respiratória limitada e titulação conduzida pela enfermeira para otimizar a instalação da ventilação não invasiva: um ensaio clínico piloto randomizado um estudo de coorte prospetivo com a duração de 2 anos

Maxime Patout,<sup>1,2,3</sup> Gill Arbane,<sup>1,3</sup> Antoine Cuvelier,<sup>2</sup> Jean Francois Muir,<sup>2</sup> Nicholas Hart,<sup>1,3,4</sup> Patrick Brian Murphy<sup>1,3,4</sup>

► O material adicional encontra-se publicado apenas *online*. Para consultar, visite por favor o jornal *online* (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211067>).

<sup>1</sup>Unidade Respiratória de Lane Fox, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

<sup>2</sup>Normandie Univ, UNIRouen, EA3830-GRHV, Instituto de Investigação e Inovação em Biomedicina (IRIB), Hospital Universitário de Rouen, Serviço de Pneumologia, Oncologie thoracique e Soins Intensifs Respiratoires, Rouen, França

<sup>3</sup>Centro de Investigação Clínica em Fisiologia Respiratória Lane Fox, NHS Foundation Trust de Guy e St Th Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

<sup>4</sup>Centro de Ciências Humanas, Ciências Aeroespaciais e Fisiológicas, King's College London, Londres, Reino Unido

## Correspondência para

Dr. Maxime Patout, Unidade Respiratória de Lane Fox, St-Thomas Hospital, Londres SE1 7EH, Reino Unido; maxime.patout@chu-rouen.fr

Recebido a 21 de setembro de 2017

Revisto a 13 de março de 2018

Aceite a 19 de março de 2018

Publicado inicialmente online a 30 de março de 2018



**Para citar:** M, Arbane G, Cuvelier A, et al. Thorax 2019;74:83–86

## RESUMO

A polissonografia (PSG) está recomendada na instalação da ventilação não invasiva (VNI) em doentes com insuficiência respiratória crónica. Neste ensaio clínico randomizado piloto, comparamos a eficácia fisiológica da instalação da VNI guiada pela PSG com a da monitorização respiratória limitada (MRL) e titulação conduzida pela enfermeira em doentes com sobreposição de DPOC - apneia obstrutiva do sono (AOS). O principal outcome de interesse foi a alteração na pressão parcial arterial do dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) diurna aos 3 meses.

Foram recrutados catorze doentes com PaCO<sub>2</sub> diurna > 6 kPa e índice de massa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>. Aos 3 meses, a PaCO<sub>2</sub> teve uma redução de -0,88 kPa (IC 95% -1,52 a -0,24 kPa) no grupo MRL e de -0,36 kPa (IC 95% -0,96 a 0,24 kPa) no grupo PSG. Estes dados do estudo piloto fornecem suporte para realizar um ensaio clínico que investiga a eficácia clínica da monitorização respiratória limitada assistida e a PSG para estabelecer a VNI em doentes com sobreposição de DPOC-AOS.

**Número do ensaio Resultados, NCT02444806.**

## INTRODUÇÃO

Os doentes com síndrome de sobreposição de DPOC-apneia obstrutiva do sono (DPOC-AOS) têm maior incidência de insuficiência respiratória crónica em comparação com os doentes com AOS isolada.<sup>1</sup> A ventilação não invasiva (VNI) tem demonstrado ser um tratamento eficaz<sup>2</sup> e as *guidelines* atuais recomendam a polissonografia (PSG) acompanhada de análise da forma da onda e modificação retrospectiva da VNI, no dia seguinte, para direcionar a titulação da VNI.<sup>3</sup> No entanto, o acesso à PSG é limitado e, em combinação com um número crescente de doentes que requerem a investigação dos distúrbios respiratórios do sono, não existe capacidade clínica para dar resposta às solicitações. Como uma alternativa à instalação guiada pela PSG, têm sido utilizadas as medições transcutâneas noturnas simples das trocas gasosas com titulação conduzida pela enfermeira, de acordo com um protocolo.<sup>4–6</sup> O objetivo do presente estudo foi determinar a eficácia fisiológica da monitorização respiratória limitada (MRL) usando a oxí-capnometria transcutânea e titulação conduzida pela enfermeira, comparada com a PSG e modificação retrospectiva da VNI, para a instalação de VNI em doentes com insuficiência respiratória crónica secundária à sobreposição de DPOC-AOS.

## MÉTODOS

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comité de Ética em Investigação do Guy e St Thomas (14 / EM / 1257) e o ensaio foi registado numa base de dados de acesso público (NCT02444806).

## Crítérios de inclusão e exclusão

Foram recrutados doentes naïve com utilização domiciliar de VNI que respondiam aos seguintes critérios: diagnóstico de DPOC, conforme definido pelos critérios da Iniciativa Global para Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica,<sup>7</sup> AOS definida por um índice de dessaturação de oxigénio de 4% > 7,5 eventos/hora ou um índice de apnéia-hipopnéia > 5 eventos/hora, PaO<sub>2</sub> arterial diurna do dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) > 6 kPa e índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. Os critérios de exclusão incluíram insuficiência respiratória descompensada com pH < 7,35, incapacidade de tolerar a VNI (< 4 horas de utilização durante a titulação), contraindicação para a VNI, gravidez, idade < 18 anos e qualquer comorbidade física ou psiquiátrica significativa que impedisse a adesão ao protocolo do estudo. Os doentes foram randomizados 1: 1 para realizar a VNI usando a MRL ou PSG. Todas as titulações durante a noite no braço da PSG foram realizadas por um único médico especialista treinado na área respiratória. No braço da MRL, a titulação noturna da VNI foi realizada por um enfermeiro especialista treinado da equipa clínica da enfermaria, não sendo sempre o mesmo elemento da equipa. A avaliação final foi realizada 3 meses após a instalação da VNI.

## Outcomes

O *outcome* principal de interesse foi a pressão parcial arterial do dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) diurna aos 3 meses. Os outros *outcomes* relevantes foram PaO<sub>2</sub> diurna, adesão à ventilação (horas de utilização registadas pelo *software* do dispositivo), qualidade de vida relacionada com a saúde (medida pelo questionário para avaliação de doentes com insuficiência respiratória grave; IRG), qualidade do sono (medida pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; PSQI) e eficácia fisiológica da VNI demonstrada pela alteração na condução neural respiratória.

A metodologia completa, incluindo o protocolo de titulação conduzida por enfermeiros e o protocolo de modificação da VNI e o plano de análise estatística, foram disponibilizados *online* (material e métodos suplementares, páginas 1–4 OLS; figura E1, página 9 OLS).

**Quadro 1** Características da população estudada na *baseline*

|                                                                    | População geral (n = 14)<br>Média ± DP / mediana (IQR) / número (%) | MRL (n = 7)<br>Média ± DP / mediana (IQR) / número (%) | PSG (n = 7)<br>Média ± DP / mediana (IQR) / número (%) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Idade (anos)                                                       | 62,4±9,3                                                            | 64,1±11                                                | 60,7±8                                                 |
| Gênero (masculino)                                                 | 11 (79%)                                                            | 6 (86%)                                                | 5 (71%)                                                |
| <b>Antropometria</b>                                               |                                                                     |                                                        |                                                        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                           | 37,2±5,7                                                            | 35,5±4                                                 | 38,9±7                                                 |
| Diâmetro do pescoço (cm)                                           | 47,3±5                                                              | 45,3±5,5                                               | 49,4±3,7                                               |
| <b>Gravidade da DPOC</b>                                           |                                                                     |                                                        |                                                        |
| Escala de Dispneia do Medical Research Council *                   | 4,7±0,5                                                             | 4,9±0,4                                                | 4,6±0,5                                                |
| Escala de Borg †                                                   | 2,5 (0,6–3,8)                                                       | 3,0 (0,0–5,0)                                          | 2,0 (0,5–3,0)                                          |
| FEV <sub>1</sub> (L)                                               | 1,00±0,7                                                            | 0,93±0,2                                               | 1,07±0,9                                               |
| FEV <sub>1</sub> (% prevista)                                      | 30,1±15,3                                                           | 31,4±12,3                                              | 28,7±18,8                                              |
| FVC (L)                                                            | 1,7±0,8                                                             | 1,6±0,3                                                | 1,8±1,2                                                |
| FVC (% prevista)                                                   | 40,8±15,4                                                           | 42,3±10,7                                              | 39,3±19,8                                              |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                                              | 56,7±10                                                             | 58,2±12,2                                              | 55,3±8,1                                               |
| Histórico de tabagismo (m/a)                                       | 42 (31–58)                                                          | 40 (20–58)                                             | 50 (35–60)                                             |
| Ausência de agudizações agudas nos últimos 12 meses                | 1,5 (0,0–2,0)                                                       | 2,0 (0,0–2,0)                                          | 1,0 (0,0–3,0)                                          |
| <b>Gases do sangue arterial diurno no ar ambiente</b>              |                                                                     |                                                        |                                                        |
| pH                                                                 | 7,38±0,03                                                           | 7,39±0,03                                              | 7,37±0,02                                              |
| PaO <sub>2</sub> (kPa)                                             | 7,72±0,72                                                           | 7,36±0,8                                               | 8,08±0,4                                               |
| PaCO <sub>2</sub> (kPa)                                            | 7,18±0,78                                                           | 7,03±0,4                                               | 7,33±1                                                 |
| <b>Questionários de qualidade de vida relacionados com a saúde</b> |                                                                     |                                                        |                                                        |
| Ferramenta de Avaliação da DPOC ‡ ( / 40)                          | 24,4±4,7                                                            | 22,9±2                                                 | 25,9±6                                                 |
| Questionário de Insuficiência Respiratória Grave § ( / 100)        | 48,4 (40,9–59,7)                                                    | 47,3 (40,2–62,1)                                       | 49,5 (28,3–61,1)                                       |
| <b>Questionários relacionados com o sono</b>                       |                                                                     |                                                        |                                                        |
| Escala de sonolência de Epworth ¶                                  | 10 (7–14)                                                           | 7 (5–16)                                               | 11 (8–15)                                              |
| Índice de qualidade do sono de Pittsburgh **                       | 11 (±3,2)                                                           | 11 (8–14)                                              | 12 (8–13)                                              |
| <b>Estudo do sono na baseline (poligrafia respiratória)</b>        |                                                                     |                                                        |                                                        |
| Índice de dessaturação de oxigênio de 4% ( / h)                    | 36,4 (26,8–53,3)                                                    | 33,6 (17,1–46,7)                                       | 51,1 (26,0–55,0)                                       |
| Índice de apneia-hipopneia ( / h)                                  | 19,7 (17,6–23,4)                                                    | 19,3 (11,6–37,8)                                       | 19,7 (12,8–25,1)                                       |
| SpO <sub>2</sub> média (%)                                         | 88,2 (86,9–88,9)                                                    | 87,4 (85,0–89,0)                                       | 88,6 (87,4–89,4)                                       |
| Porcentagem de tempo gasto com SpO <sub>2</sub> <90%               | 66,4 (41,1–81,2)                                                    | 7,8 (35,7–89,0)                                        | 63 (39,7–73,0)                                         |
| TtCO <sub>2</sub> médio (kPa)                                      | 7,8±0,9                                                             | 7,4±0,6                                                | 8,1±1                                                  |

\* Índice de dispneia do Medical Research Council - 0–5 com os níveis mais elevados a indicar limitações mais graves devido à dispneia.

† Escala de Borg - 0 a 10, classificação categórica de esforço percebido, com as classificações mais altas a indicar dispneia mais grave.

‡ Ferramenta de avaliação da DPOC – pontuações mais elevadas indicam pior qualidade de vida.

§ Questionário de Insuficiência Respiratória Grave - pontuações mais elevadas indicam melhor qualidade de vida.

¶ Índice de Sonolência de Epworth - escala de 0 a 24 com as pontuações mais elevadas a indicar sonolência diurna mais grave.

\*\* Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) —0–21. PSQI acima de 5 indica má qualidade do sono.

IMC, índice de massa corporal; MRL, monitorização respiratória limitada; PSG, polissonografia completa; SpO<sub>2</sub>, saturação de oxigênio da hemoglobina pulsátil; ttCO<sub>2</sub>, dióxido de carbono transcutâneo.

## RESULTADOS

### Baseline

O recrutamento foi realizado entre 25 de fevereiro e 7 de novembro de 2015. Foram selecionados quarenta e dois doentes para participarem no estudo e foram incluídos 14 (figura suplementar online E2, página 10 OLS). Nenhum doente abandonou o estudo ou foi perdido no seguimento. Foi estabelecida oxigenoterapia a longo prazo em três (43%) doentes de cada grupo. As características na *baseline* são apresentadas no quadro 1. O tempo de permanência para as avaliações iniciais e a configuração da VNI foi semelhante entre os dois grupos; 2 (2-2) noites no braço MRL *versus* 2 (2-3) noites no braço PSG. As configurações da VNI foram semelhantes entre os dois grupos (quadro 2). As escalas visuais analógicas de facilidade em adormecer, conforto no sono e conforto respiratório foram semelhantes entre os dois grupos.

### Outcomes da ventilação aos 3 meses

No final do ensaio (3 meses), houve uma redução na PaCO<sub>2</sub> de -0,88 kPa (IC95% -1,52 a -0,24 kPa) no grupo MRL e de -0,36 kPa (IC95% -0,96 a 0,24 kPa) no grupo PSG.

A adesão média foi de 4,4 horas /noite (IC95% 2,8 a 6,0) no grupo MRL e 2,3 horas /noite (IC 95% 0,91 a 3,8) no grupo PSG. Nos 7 dias que antecederam a avaliação final, a VNI foi utilizada por mais de 4 horas durante 4,7 noites (IC 95% 2,7 a 6,7) no grupo MRL e 0,7 noites (IC 95% 0,0 a 2,4) no grupo PSG. As alterações nas outras variáveis relevantes dos *outcomes* foram semelhantes (quadro 2).

Na população total do estudo, houve uma melhoria significativa na PaCO<sub>2</sub> diurna (diferença média de -0,62 (IC95% -1,02 a -0,22)), na IRG (diferença média de 10,8 (IC95% -2,6 a 19,0)), na escala de sonolência de Epworth (diferença média -1,9 (IC 95% -3,6 a -0,1)) e na PSQI (diferença média -4,3 (IC 95% -6,5 a -2,1)).

Os resultados detalhando a instalação da VNI e o estudo fisiológico completo encontram-se disponíveis no suplemento online (páginas de resultados da 4 a 6 OLS).

## DISCUSSÃO

Este ensaio randomizado piloto de eficácia fisiológica demonstrou que a MRL utilizando a oxi-capnometria transcutânea e com titulação da VNI conduzida por enfermeiros, em doentes com DPOC-AOS com insuficiência respiratória crônica, resultou numa maior queda da PaCO<sub>2</sub> diurna aos 3 meses em comparação com a *gold-standard*, a monitorização por PSG e modificação retrospectiva da VNI. Os resultados na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde e a sonolência diurna estavam de acordo com dados publicados anteriormente e com magnitude semelhante às alcançadas em doentes com insuficiência respiratória relacionada com a obesidade.<sup>8</sup>

Apesar da randomização, os doentes alocados para a titulação dirigida por PSG apresentavam uma sobreposição DPOC-AOS mais grave quando comparados com doentes alocados para titulação dirigida por MRL. O IMC, o diâmetro do pescoço, o histórico de tabagismo e a PaCO<sub>2</sub> diurna na *baseline* foram todos numericamente mais elevados no braço da PSG.

**Quadro 2** Dados da instalação da VNI e *outcomes* secundários 3 meses após o início da VNI

|                                                                            | População geral (n = 14)<br>Média ± DP / mediana (IQR) / diferença<br>média (IC 95%) | MRL (n = 7)<br>Média ± DP / mediana (IQR) /<br>diferença média (IC 95%) | PSG (n = 7)<br>Média ± DP / mediana (IQR) /<br>diferença média (IC 95%) |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| PIPVA (cmH <sub>2</sub> O)                                                 | 25,8±2,9                                                                             | 25,7±3,5                                                                | 26,0±2,3                                                                |
| PEPVA (cmH <sub>2</sub> O)                                                 | 10±1,9                                                                               | 9,1±1,9                                                                 | 10,9±1,6                                                                |
| Suporte de pressão (cmH <sub>2</sub> O)                                    | 15,9±2,9                                                                             | 16,6±2,8                                                                | 15,1±3                                                                  |
| TBU (respirações /min)                                                     | 15,7±1,7                                                                             | 15,1±1,1                                                                | 16,3±2,1                                                                |
| Ti (s)                                                                     | 1,06±0,1                                                                             | 1,06±0,1                                                                | 1,06±0,1                                                                |
| Média de utilização por dia (horas)                                        | 3,5 (1,5 a 4,6)                                                                      | 4,5 (3,5 a 5,6)                                                         | 2 (1 a 3,6)                                                             |
| Respirações despoletadas pelo doente (%)                                   | 37 (31 a 50)                                                                         | 34 (31 a 44)                                                            | 48 (15 a 56)                                                            |
| Vt expiratório (mL)                                                        | 654±142                                                                              | 653±125                                                                 | 657±169                                                                 |
| Frequência respiratória (/min)                                             | 17,1±1,2                                                                             | 16,8±1,1                                                                | 17,4±1,4                                                                |
| Vazamento médio não intencional (L / min)                                  | 18,1 (15,1 a 26,2)                                                                   | 19,6 (14,8 a 38,8)                                                      | 17,5 (10,1 a 24,9)                                                      |
| Evento apneico residual de acordo com o <i>software</i> integrado para VNI | 2,2 (1,6 a 7,5)                                                                      | 2,8 (1,5 a 8,7)                                                         | 2,0 (0,8 a 21,1)                                                        |
| Alteração no Questionário de Insuficiência Respiratória Grave              | 10,8 (2,6 a 19,0)                                                                    | 14,0 (-1,0 a 28,9)                                                      | 7,6 (-3,6 a 19,0)                                                       |
| Alteração na Ferramenta de Avaliação da DPOC                               | -3,9 (-7,8 a 0,1)                                                                    | -1,3 (-7,1 a 4,6)                                                       | -6,4 (-12,8 a 0,0)                                                      |
| Alteração na Escala de Sonolência de Epworth                               | -1,9 (-3,6 a -0,1)                                                                   | -1,9 (-3,2 a -0,5)                                                      | -1,9 (-5,7 a 2,0)                                                       |
| Alteração no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh                     | -4,3 (-6,5 a -2,1)                                                                   | -6,1 (-9,2 a -3,1)                                                      | -2,4 (-5,5 a 0,7)                                                       |
| Qualidade subjetiva do sono<br>(1: má / 2: média / 3: boa)                 | 2,2 (2 a 2,7)                                                                        | 2,5 (2 a 2,8)                                                           | 2,1 (1,5 a 2,5)                                                         |
| Tempo total de sono (min)                                                  | 380 (352 a 420)                                                                      | 346 (223 a 433)                                                         | 400 (375 a 465)                                                         |
| Acordar após o início do sono (min)                                        | 144 (105 a 181)                                                                      | 142 (42 a 210)                                                          | 144 (109 a 174)                                                         |
| Latência do sono (min)                                                     | 11 (7 a 24)                                                                          | 11 (6 a 21)                                                             | 15 (6 a 37)                                                             |
| Eficiência do sono (%)                                                     | 64 (56 a 77)                                                                         | 61 (57 a 71)                                                            | 71 (55 a 81)                                                            |

Qualidade objetiva do sono medida por actigrafia às 2 semanas após a instalação da VNI.

TBU, taxa de *back-up*; PEPVA, pressão expiratória positiva nas vias aéreas; PIPVA, pressão positiva inspiratória nas vias aéreas; MRL, monitorização respiratória limitada; VNI, ventilação não invasiva; PSG, polissonografia completa; Ti, tempo inspiratório.

Estas diferenças podem ter contribuído para a maior PEPVA no grupo PSG, que, por sua vez, poderia ser responsável pela mecânica pulmonar adversa com redução da descarga muscular respiratória e subsequente desconforto e redução da adesão. No entanto, as pontuações de conforto na VNI foram as mesmas. A menor adesão à VNI ao braço da PSG pode explicar, em parte, a menor redução da PaCO<sub>2</sub> diurna durante o seguimento.<sup>9</sup> A reduzida dimensão da amostra do estudo impede a conclusão de uma análise ajustada para tentar explicar as diferenças na adesão à VNI ou quaisquer outras diferenças na *baseline* entre os dois grupos. Os resultados deste ensaio clínico piloto de prova de conceito precisam ser interpretados com cautela e irão gerar hipóteses em vez de testar hipótese, que é o papel de um ensaio clínico multicêntrico.

Apesar destas limitações, os nossos dados apoiam a utilização da monitorização por oxi-capnometria combinada transcutânea, em combinação com um protocolo de titulação conduzido pela enfermeira para estabelecer a segurança da VNI em doentes com insuficiência respiratória crônica secundária a síndrome de sobreposição da DPOC-AOS. Os grupos MRL e PSG apresentaram eficácia clínica semelhante em termos da alteração na PaCO<sub>2</sub> diurna, qualidade de vida relacionada com a saúde e qualidade do sono. Estes dados apoiam a segurança e a eficácia da monitorização respiratória limitada e da titulação conduzida pela enfermeira como uma abordagem alternativa mais simples do que a PSG para a instalação da VNI no domicílio. O próximo passo será proceder a um ensaio clínico multicêntrico que investigará a eficácia clínica e custo-eficácia da monitorização respiratória limitada com um protocolo de titulação conduzida pela enfermeira. Este procedimento está de acordo com a direção atual da instalação da VNI em casa com a utilização de um dispositivo de auto-titulação, que mostram ser seguros e eficazes em doentes com síndrome de sobreposição da DPOC-AOS.<sup>6</sup> De facto, o *software* incorporado no ventilador pode oferecer dados adicionais, incluindo Vt, vazamento e volume de vazamento, respirações despoletadas<sup>10</sup> e eventos residuais.<sup>11</sup>

**Aviso de correção** Este artigo foi corrigido desde que foi publicado inicialmente online. Foi corrigida uma frase nas secções Resumo e Outcomes.

**Colaboradores** MP: concepção do trabalho, aquisição, análise, interpretação dos dados, redação do trabalho. GA: aquisição de dados, revisão crítica do rascunho. AC, JFM, NH: concepção do trabalho,

revisão crítica do rascunho. PBM: concepção do trabalho, aquisição, análise, interpretação dos dados, redação e revisão crítica do rascunho.

**Financiamento** MP recebeu uma bolsa de investigação da associação ADIR (donativo n.º ADIR-2014-01).

**Conflitos de interesses** MP reportou donativos da associação ADIR, da B & D Electromedical, durante a condução do estudo; honorários pessoais por parte da Fisher & Paykel e da ResMed, apoio não financeiro da Antadir e Asten, não relacionados com o trabalho apresentado. JFM reportou donativos da ADIR Association, durante a realização do estudo; honorários pessoais da Philips-Respironics, honorários pessoais da ResMed, honorários pessoais da Air Liquide Santé, honorários pessoais da Brea, honorários pessoais da Boehringer, não relacionados com o trabalho apresentado. O NH reportou donativos da Guy's e St Thomas' Charity, durante a realização do estudo; subvenções da Philips-Respironics, apoio não financeiro da Philips-Respironics RT Meeting (MYOTRACE), honorários pessoais da Fisher & Paykel, subvenções da ResMed, subvenções da B & D Electromedical, subvenções da Fisher & Paykel, não relacionados com o trabalho apresentado. Adicionalmente, NH tem uma patente MYOTRACE pendente e MP pertence ao Advisory Board de Investigação Pulmonar da Philips. O grupo de investigação da NH recebeu doações sem restrição (geridas pelo Guy's and St Thomas' Foundation Trust) da Philips-Respironics, da Philips, da ResMed, da Fisher & Paykel e da B & D Electromedical. A Philips-Respironics está a contribuir para o desenvolvimento da tecnologia MYOTRACE. PBM reportou subvenções e honorários pessoais da Philips-Respironics, subvenções da ResMed, subvenções da B & D Electromedical, não relacionados com o trabalho apresentado. Os outros autores não têm conflitos de interesse a declarar.

**Consentimento do doente** Obtido.

**Aprovação ética** Comité de Ética em Investigação do Guy.

**Proveniência e revisão por pares** Não comissionados; revisto externamente por pares.

**Nota do autor** MP é o garante do conteúdo do manuscrito, incluindo os dados e as análises.

© Autor(es) do artigo (ou seu(s) empregador(es)), salvo indicação em contrário no texto do artigo) 2019. Todos os direitos reservados. Não é permitido nenhum uso comercial a menos que expressamente concedido.

## REFERÊNCIAS

- Lacedonia D, Carpano GE, Aliani M, et al. Daytime PaO<sub>2</sub> in OSAS, COPD and the combination of the two (overlap syndrome). *Respir Med* 2013;107:310-6.
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-523.
- Mandal S, Arbane G, Murphy P, et al. Medium-term cost-effectiveness of an automated non-invasive ventilation outpatient set-up versus a standard fixed level non-invasive ventilation inpatient set-up in obese patients with chronic respiratory failure: a protocol description. *BMJ Open* 2015;5:e007082.
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2177-86.
- Murphy PB, Arbane G, Ramsay M, et al. Safety and efficacy of auto-titrating noninvasive ventilation in COPD and obstructive sleep apnoea overlap syndrome. *Eur Respir J* 2015;46:548-51.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). From the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2017. <http://goldcopd.org>
- Murphy PB, Davidson C, Hind MD, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:727-34.
- Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, et al. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data metaanalysis. *Respir Med* 2014;108:329-37.
- Contal O, Vignaux L, Combescure C, et al. Monitoring of noninvasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest* 2012;141:469-76.
- Georges M, Adler D, Contal O, et al. Reliability of apnea-hypopnea index measured by a home bi-level pressure support ventilator versus a polysomnographic assessment. *Respir Care* 2015;60:1051-6.

Com um  
objeto simples,  
*Thomas Edison*  
acendeu a vida  
de todos.

O 1º ICS/LABA em BTI\*,  
ativado pela respiração

Porque somos  
apenas humanos.



flutiform®  
k-haler®

propionato de fluticasona/formoterol



Através do seu  
*design* inovador,  
*k-haler*  
simplifica  
o tratamento  
da asma.

**INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM**

**NOME DO MEDICAMENTO:** Flutiform K-haler 50 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação e Flutiform K-haler 125 microgramas/5 microgramas suspensão pressurizada para inalação. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Cada dose calibrada (à saída da válvula) contém: 50 microgramas de propionato de fluticasona e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado; 125 microgramas de propionato de fluticasona e 5 microgramas de fumarato de formoterol di-hidratado. **FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensão pressurizada para inalação. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** indicada no tratamento regular da asma quando for adequada a utilização de um medicamento com esta associação (um corticosteroide inalado e um agonista beta-2 de longa ação); Em doentes não controlados adequadamente com corticosteroides inalados e 'quando necessário' um agonista beta-2 de curta ação inalado. Em doentes já controlados adequadamente com um corticosteroide inalado e um agonista beta-2 de longa ação. Flutiform K-haler está indicado em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Os doentes devem ser instruídos relativamente à utilização do inalador e a sua asma deverá ser regularmente reavaliada pelo médico, de forma que a dosagem de Flutiform K-haler que utilizam permaneça adequada e esta só deverá ser alterada por indicação do médico. A dose deve ser ajustada para a dose mais baixa que permita manter o controlo efetivo dos sintomas. Após ser obtido o controlo da asma com a dosagem mais baixa de Flutiform K-haler administrada duas vezes por dia. **Nenhuma das dosagens de Flutiform K-haler suspensão pressurizada para inalação é recomendada para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade; Flutiform K-haler não deve ser utilizado nesta faixa etária jovem. CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** os efeitos indesejáveis associados ao Flutiform K-haler durante o desenvolvimento clínico são apresentados na tabela seguinte, listados por classe de sistema de órgãos. As seguintes categorias de frequência constituem a base para a classificação dos efeitos indesejáveis como: muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100): Perturbações do sono incluindo insónias; cefaleias, tremor, tonturas, palpitações, extrassístoles ventriculares; exacerbação da asma, disfonia, irritação na garganta; boca seca; erupção cutânea; raros (≥ 1/10.000, <1/1.000): sonhos estranhos e agitação; disgeusia, vertigens, angina de peito, taquicardia, hipertensão, dispneia, tosse, diarreia, prurido, espasmos musculares, edema periférico, astenia; dispepsia, muito raros (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis): visão turva, hiperatividade motora, ansiedade, depressão, agressividade, alterações comportamentais (sobretudo em criança). **Notificação de suspeitas de reações adversas:** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos; Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53; 1749-004 Lisboa; Tel: +351 21 798 73 73; Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita); Fax: +351 21 798 73 97; Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam>; E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt). Data da revisão do texto: fevereiro 2018. **MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA MÉDICA.** N.º registo: 5733357; 5733365. **COMPARTICIPADO a 69%.** Para mais informações contactar o Titular de AIM: Mundipharma Farmacêutica Lda.

\*Breath Triggered Inhaler

