

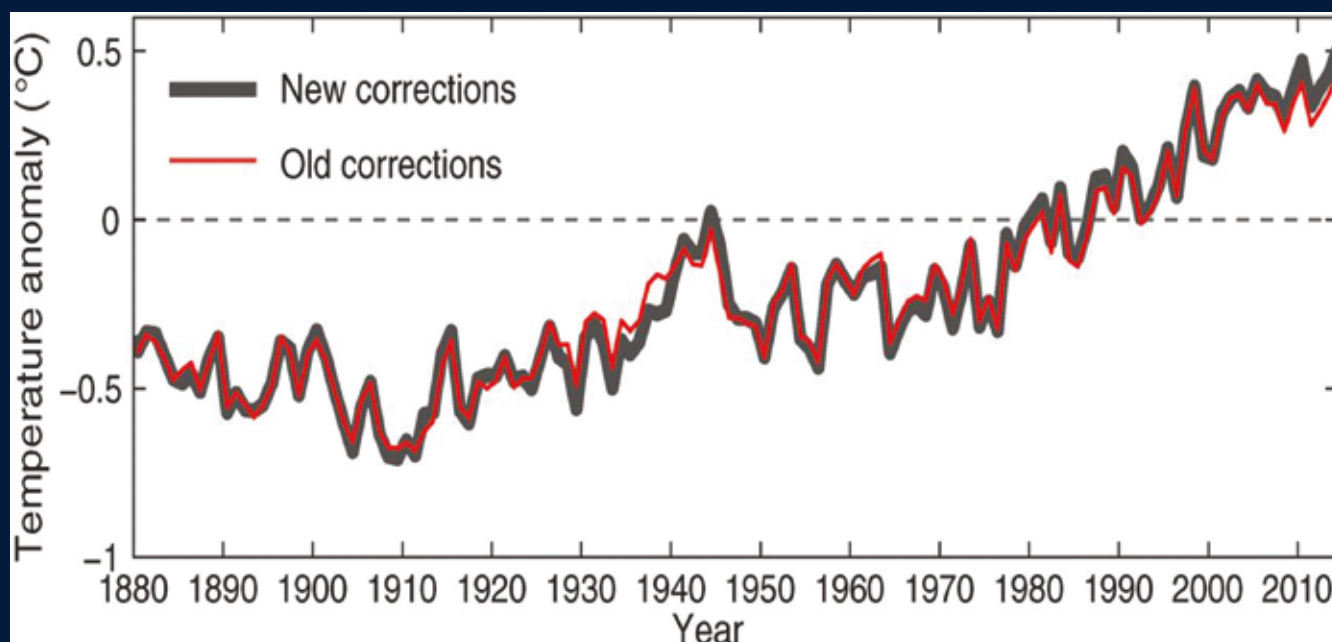
Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR & EXCELLENCE IN RESPIRATORY MEDICINE

com artigos do

ARCHIVES OF
DISEASE IN
CHILDHOOD

Edição em Língua Portuguesa



thorax.bmj.com
adc.bmj.com



BMJ



Veja a diferença nos seus doentes

NÃO ESPERE - RECOMENDE ANORO® ELLIPTA®



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



ANORO® ELLIPTA®
umeclidínio/vilanterol

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO ANORO COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 65 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 55 microgramas de umeclidínio e 22 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 74,2 microgramas de brometo de umeclidínio equivalente a 62,5 microgramas de umeclidínio e 25 microgramas de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Indicado como tratamento broncodilatador de manutenção para aliviar os sintomas em doentes adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO Adultos** A dose recomendada é uma inalação 1x/dia. Deve ser administrado 1x/dia à mesma hora do dia todos os dias para manter a broncodilatação. A dose máxima é uma inalação 1x/dia. **Doentes idosos, Compromisso renal e Compromisso hepático ligeiro a moderado** Não é necessário ajustar a posologia. Utilizar com precaução em doentes com compromisso hepático grave. **População pediátrica** Não existe utilização relevante na população pediátrica (<de 18 anos) para a indicação de DPOC. **Modo de administração** Via inalatória. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO** **Asma:** Não deve ser utilizado em doentes com asma, não foi

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

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

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



©2016 GSK group of companies. All Rights Reserved.



Journal of the British Thoracic Society

Impact Factor: 8.272

Editors-in-Chief

N Hart (UK)

G Jenkins (UK)

AR Smyth (UK)

Deputy Editors

N Kaminski (USA)

M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

D Baldwin (UK) J-L Pepin (France)
R Chambers (UK) M Polkey (UK)
T Coleman (UK) J Quint (UK)
GJ Criner (USA) N Rahman (UK)
J Davies (UK) K Robinson (USA)
A Floto (UK) S Shaheen (UK)
M Griffiths (UK) R Stevens (USA)
L Heaney (UK) A Vonk Noordegraaf
N Hopkinson (UK) (The Netherlands)
S Janes (UK) C Wainwright
B Kampman (UK) (Australia)
B Mohlele (USA) P O'Byrne (Canada)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

R Szczesniak (USA)

B Wagner (USA)

Y Wang (UK)

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

President, British Thoracic Society

Professor M Woodhead

Editorial Office

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

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

ISSN: 0040-6376 (print)

ISSN: 1468-3296 (online)

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

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

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

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

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

Índice Volume 2 Número 3 Thorax com artigos do Archives of Disease in Childhood maio /junho 2018

Edição Portuguesa N.º 3 maio / junho 2018 - Volume 2

101 Editorial

103 Editorial

103 Perspetivas futuras da saúde infantil: integração de todo o sistema para melhorar a saúde e reduzir as comparências de crianças e jovens nos hospitais

106 Dados em grande escala sobre a asma: em crescimento e mais fantásticos?

108 Asma

108 Utilização de recursos de saúde e custos da asma eosinofílica grave não controlada na população geral do Reino Unido

116 Risco de exacerbação e caracterização da população asmática do Reino Unido, desde os lactentes até aos idosos

125 Tuberculose

125 Comorbilidades, mortalidade e causas de morte entre doentes com tuberculose na Dinamarca, 1998-2010: um estudo de caso-controlo baseado em registos e de âmbito nacional

133 Epidemiologia respiratória

133 Prevalência de sintomas semelhantes aos da asma com o envelhecimento



Thorax

com artigos do
**Archives of
Disease in Childhood**

Edição bimestral em língua portuguesa
Editada por:

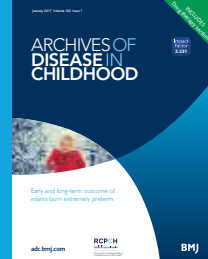
Medjournal

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

General Manager
António Gonçalves

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

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



Editor in Chief

Nick Brown

Deputy Editors

Patrick Cartledge (Commissioning)

Ben Stenson (Fetal & Neonatal)

Ian Wacogne (Education & Practice)

Editorial Office

Archives of Disease in Childhood

BMJ Publishing Group Ltd

BMA House

Tavistock Square

London WC1H 9JR, UK

T: +44 (0)20 7383 6909

F: +44 (0)20 7383 6668

E: info.adc@bmj.com

Twitter: @ADC_BMJ

Production Editor

Malcolm Smith

E: production.adc@bmj.com

ISSN: 0003-9888 (print)

ISSN: 1468-2044 (online)

Impact factor: 3.265

Journal of the Royal College of

Paediatrics and Child Health

Disclaimer: ADC is published by BMJ

Publishing Group Ltd (a wholly owned

subsidiary of the British Medical Association)

and the Royal College of Paediatrics and Child

Health. The owners grant editorial freedom to

the Editor of ADC. ADC follows guidelines on

editorial independence produced by the World

Association of Medical Editors and the code on

good publication practice of the Committee on

Publication Ethics.

ADC is intended for medical professionals and is

provided without warranty, express or implied.

Statements in the journal are the responsibility

of their authors and advertisers and not authors'

institutions, the BMJ Publishing Group Ltd, the

Royal College of Paediatrics and Child Health

or the BMA unless otherwise specified or

determined by law. Acceptance of advertising

does not imply endorsement.

To the fullest extent permitted by law, the

BMJ Publishing Group Ltd shall not be liable for

any loss, injury or damage resulting from the

use of ADC or any information in it whether

based on contract, tort, or otherwise. Readers

are advised to verify any information they

choose to rely on.

Copyright © 2018 BMJ Publishing Group Ltd

and Royal College of Paediatrics and Child

Health.

All rights reserved; no part of this publication

may be reproduced, stored in a retrieval system,

or transmitted in any form or by any means,

electronic, mechanical, photocopying, recording,

or otherwise without prior permission.

ADC is published by BMJ Publishing Group

Ltd, typeset by Nova Techset Private Limited,

Bengaluru & Chennai, India and printed in the

UK on acid-free paper from sustainable forests.

ADC (ISSN No: 0003-9888) is published

monthly by BMJ Publishing Group Ltd and is

distributed in the USA by Air Business Ltd.

Periodicals postage paid at Jamaica NY 11431

and additional mailing offices. POSTMASTER:

send address changes to Archives of Disease

in Childhood, Air Business Ltd, c/o Worldnet

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

Jamaica, NY 11434, USA

Thorax

ORIGINALITY, RIGOUR AND EXCELLENCE
IN RESPIRATORY MEDICINE

Impact Factor: 8.272

Journal of the
British Thoracic Society

Editorial Board

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

President, British Thoracic
Society

Professor M Woodhead

Publisher

Claire Rawlinson

Associate Publisher

Henry Spilberg

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Editors-in-Chief

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

Deputy Editors

N Kaminski (USA)
M Rosenfeld (USA)

Associate Editors

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

M Polkey (UK)

J Quint (UK)

N Rahman (UK)

K Robinson (USA)

S Shaheen (UK)

R Stevens (USA)

A Vonk Noordegraaf

(The Netherlands)

C Wainwright (Australia)

T Wilkinson (UK)

P Wolters (USA)

Statistical Editors

A Douiri (UK)

C Flach (UK)

C Jackson (UK)

S Stanojevic (USA)

R Szczesniak (USA)

B Wagner (USA)

Y Wang (UK)

Journal Club Editor

P Murphy (UK)

Contact Details

Editorial Office

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

T: +44 (0)20 7383 6373

E: thorax@bmj.com

Twitter: @ThoraxBMJ

British Thoracic Society

17 Doughty Street, London WC1N 2PL, UK

T: +44 (0)20 7831 8778

E: bts@brit-thoracic.org.uk

W: <https://www.brit-thoracic.org.uk/>

Permissions

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

Supplement Enquiries

T: +44 (0)20 7383 6057

E: hspilberg@bmj.com

Subscriptions

T: +44 (0)20 7111 1105

E: support@bmj.com

W: <http://thorax.bmj.com/pages/subscribe/>

Display Advertising Sales

Sophie Fitzsimmons (Sales Manager)

T: +44 (0)20 7383 6783

E: sfitzsimmons@bmj.com

Online Sales Advertising

Marc Clifford (Sales Manager)

T: +44 (0)20 7383 6161

E: mclifford@bmj.com

W: <http://www.bmj.com/company/raise-visibility-and-reach/>

Display & Online Advertising Sales (USA)

American Medical Communications (AMC)

T: +1 973 214 4374

E: rgordon@americanmedicalcomm.com

Author Reprints

Reprints Administrator

T: +44 (0)20 7383 6305

E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

Nadia Gurney-Randall

T: +44 (0)20 8445 5825

M: +44 (0)7866 262344

E: ngurneyrandall@bmj.com

Commercial Reprints (USA & Canada)

Ray Thibodeau

T: +1 267 895 1758

M: +1 215 933 8484

E: ray.thibodeau@contentednet.com

Production Editor

Emma Chan

E: production.thorax@bmj.com

Subscription Information

Thorax is published monthly (subscribers receive all supplements)

Institutional Rates 2018

Print
£790

Online

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

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

Personal Rates 2018

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

Online only

£182

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

Editorial

Neste número da tradução de artigos selecionados das Revistas *Thorax* e *Archives of Disease in Childhood*, dedicados aos Sócios das Sociedades Científicas de Pneumologia, Alergologia e Imunologia Clínica, Medicina Geral e Familiar e Pediatria optámos por sublinhar, para os leitores atentos, a tendência da utilização de registos clínicos e administrativos e de questionários, na investigação médica, com o objetivo de melhorar os cuidados médicos às populações, de progredir para a medicina personalizada e de gerir melhor os recursos em saúde e voltar a atingir alguma sustentabilidade aos sistemas.

Em diversos artigos selecionados para este número se reflete esta investigação que tende a emergir em diversas áreas, desde a utilização de serviços, como os serviços de urgência, neste número com particular relevância para modelos de organização de cuidados às crianças e jovens, à asma, incluindo em diversos grupos etários, e à tuberculose.

A este propósito podemos felicitar este número que nos permite lembrar o que foi publicado já há uns anos na *Nature Reviews Genetics*, 2012, volume 13, p. 395–405, que referia que estudos analíticos de registos de saúde eletrónicos permitem estabelecer novos princípios de estratificação dos doentes e revelar correlações desconhecidas das doenças. A integração destes, com dados de genética permitem ainda desenvolvimentos na correlação genótipo-fenótipo. Lembrem estes autores, os desafios éticos à proteção de dados.

Neste mês de Maio, no dia 25, entrou em vigor do Regulamento Geral sobre Proteção de Dados (RGPD). De acordo com a Comissão Europeia (https://ec.europa.eu/commission/priorities/justice-and-fundamental-rights/data-protection/2018-reform-eu-data-protection-rules_pt), passará a existir um conjunto único de regras de proteção de dados para todas as empresas ativas na UE, independentemente da sua localização. Regras de proteção de dados mais rigorosas significam um maior controlo dos cidadãos sobre os seus dados pessoais condições mais equitativas para as empresas.

A utilização de dados em grande escala é uma tendência e um desafio a que a investigação médica está rendida, mas que exige treino na leitura e utilização.

Este é um número bom para essa reflexão...

Teresa Bandeira
Presidente da Sociedade de Pneumologia Pediátrica
Sociedade Portuguesa de Pediatria

Editor in Chief
Nick Brown

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

Senior Editor
Martin Ward Platt

Archimedes Editor and Social Media
Bob Phillips

Global Child Health Editor
Trevor Duke

Adolescent Health Editor
Donald Payne

Drug Therapy Editor
Dan Hawcutt

Quality Improvement Editor
Claire Lemer

Images Editor
Mark Tighe

Voices, Lucina and Archivist
Robert Scott-Jupp

Associate Editors
Rachel Agbeko

Karel Allegaert

Diana Baralle

Martin Bellman

Frances Bu'lock

Tim Cheetham

David Cottrell

Jonathan Davis

Georgina Hall

Peter Hoyer

Stephanie L  r

Vic Larcher

Cynthia Mollen

Colin Powell

John Puntis

A V Ramanan

Andrew Riordan

Helen Sammons

Donna Stephenson

Robert Tasker

Paul Turner

Colin Wallis

Guidelines for Authors and Reviewers

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

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

Statistical Editor
Tim Cole

Statistical Advisors

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

International Advisors

Zulfi A Bhutta
Leyla Namazova-Baranova

RCPCH Liaison

Anne Greenough Vice President
Science & Research

Education & Practice Section Editors

Best practice
Ian Wacogne

Problem solving in clinical practice
Greg Skinner

Pharmacy update
Sharon Conroy, Steve Tomlin

Illuminations
Helen Williams

Dermatophile
Peter Lio

Interpretations
Sam Behjati

Learning and teaching
DG Murdoch-Eaton

Guidelines
Philippa Prentice

Picket
Giordano Perez-Gaxiola

Equipped
Ian Wacogne and Bob Klaber

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

The Journal of the Royal
College of Paediatrics and
Child Health

NPPG
Neonatal & Paediatric Pharmacists Group

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

ESDPPP
The European Society for Developmental, Perinatal
and Paediatric Pharmacology

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

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

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

Contact Details

Editorial Office

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

Publisher

Christiane Notarmarco

Associate Publisher

Richard Sands

Senior Production Editor

Malcolm Smith
E: production.adc@bmj.com

Permissions

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

Supplement Enquiries

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

Subscriptions (except USA)

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

Display Advertising Sales

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

Online Advertising Sales

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

Display & Online Advertising Sales (USA)

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

Author Reprints

Reprints Administrator
E: admin.reprints@bmj.com

Commercial Reprints (except USA & Canada)

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

Commercial Reprints (USA & Canada)

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

Royal College of Paediatrics and Child Health

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

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

Subscription information

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

Institutional rates 2018

Print
£941

Online

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

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

Personal rates 2018

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

Online only
£193

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

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

Perspetivas futuras da saúde infantil: integração de todo o sistema para melhorar a saúde e reduzir as comparências de crianças e jovens nos hospitais

Russell M Viner,^{1,2} Dougal S Hargreaves¹

Nos sistemas de saúde complexos, conseguem-se os melhores cuidados de saúde quando os diferentes elementos do sistema unem os seus esforços de forma transparente, de modo a dar resposta às necessidades dos doentes. Num sistema de saúde como o do Reino Unido, focado nos cuidados primários, a maior parte dos cuidados a crianças e jovens (CJ) são prestados ao nível dos cuidados primários, enquanto que o conhecimento especializado concentra-se sobretudo em organizações de cuidados secundários. Os doentes, tanto no caso dos cuidados agudos como de doenças prolongadas, têm de atravessar necessariamente fronteiras institucionais e, por diversas vezes, de forma sistemática. Do facto podem advir evoluções clínicas adversas e uma experiência negativa para o doente.

As alterações ao sistema de saúde inglês ao longo dos últimos 30 anos fragmentaram-no em inúmeras instituições de dimensões reduzidas e reforçaram as barreiras existentes. A lei relativa aos cuidados de saúde e assistência social de 2012 veio contribuir para a fragmentação do sistema de saúde infantil.¹ A eliminação dessas barreiras, através de uma melhor integração dos cuidados no interface entre cuidados primários e secundários, tornou-se, por conseguinte, uma meta fundamental do Sistema Nacional de Saúde (SNS) em Inglaterra² e o objetivo de grande parte do esforço de melhoria da qualidade por parte de pediatras em todo o Reino Unido.³

Ao longo dos últimos cinco anos tem-se vindo a registar em muitos países um interesse crescente pelos «cuidados integrados».⁴ A integração pode ter lugar através da transposição de fronteiras/barreiras institucionais no seio do sistema de saúde ou de barreiras relacionadas com as fases da vida, como a transição do sistema de saúde dos CJ para o sistema de saúde dos adultos. É também crescente o interesse pela integração do sistema através da transposição de fronteiras/barreiras entre o sistema de saúde e outros sistemas, como os da segurança social e da educação.

Muito se tem escrito, nomeadamente nesta publicação, sobre as vantagens dos cuidados integrados.³⁻⁵ Entre as vantagens de cuidados mais integrados contam-se o potencial para melhorar a segurança, a evolução clínica e a experiência do doente, assim como o potencial para a redução de custos. Uma das vantagens potenciais de uma maior integração para CJ e famílias e para o próprio sistema, é a redução das comparências nos hospitais e nos serviços de urgência (SU). O aumento das comparências nos SU e hospitalizações de emergência de CJ no Reino Unido constitui um considerável motivo de preocupação. Em Inglaterra, as comparências nos SU de crianças com menos de cinco anos aumentou quase 30% nos últimos dez anos, sendo o aumento global de 14% no caso de CJ.⁶ O crescimento populacional explica apenas parcialmente este aumento. O notável aumento de presenças por doenças febris em crianças pequenas, sugere que muitos desses casos poderiam ser tratados em segurança fora do ambiente hospitalar. As comparências desnecessárias em SU representam custos para as famílias e para o Estado, contribuem para uma experiência negativa do doente, desviam recursos dos SU já sujeitos a enormes pressões e podem resultar numa hospitalização desnecessária e potencialmente prejudicial. As hospitalizações desnecessárias podem constituir no Reino Unido um problema especial, um estudo recente, em que se comparou a Inglaterra com o Ontário, Canadá, revelou que o número de crianças hospitalizadas após comparência num SU era duas vezes maior em Inglaterra que no Ontário.⁷

No caso dos adultos, há provas de que os cuidados integrados reduzem as admissões nos SU.⁸ Em Inglaterra, alguns modelos de vanguarda de gestão de sistemas de cuidados primários e agudos (SCPA) e prestadores comunitários multidisciplinares (PCM), registaram um menor aumento do número e duração das hospitalizações de emergência em comparação com o resto da Inglaterra.⁹ Os dados relativos a CJ são escassos, embora alguns dados piloto sugiram que as plataformas de consultórios de médicos de clínica geral (CG) e um maior acesso dos CG, podem reduzir as comparências nos SU.^{10,11}

O elevado número e a crescente frequência de comparências de CJ nos SU constituem um problema em Londres, que

oferece cuidados de saúde muito diferentes e frequentemente fragmentados aos seus dois milhões de CJ, que constituem 25% da população desta cidade estranhamente jovem. A *Healthy London Partnership* (Parceria para uma Londres saudável) (HLP), uma parceria do SNS inglês, e os 32 *London Clinical Commissioning Groups* (Grupos de Comissionamento Clínico de Londres), identificaram mais de 40 postos de prestação de cuidados hospitalares em pediatria em toda a cidade, juntamente com 26 serviços de cuidados pediátricos agudos e 32 serviços pediátricos comunitários.¹² A HLP apostou, por isso, num forte apoio à integração dos cuidados e ao melhoramento dos serviços extra-hospitalares (SEH).

Resumimos os resultados do trabalho da HLP, que num estudo prospetivo recolheu dados de mais de 3000 CJ que compareceram em seis SU em Londres para estimar a proporção das comparências em SU com possibilidade de tratamento numa série de modelos SEH.¹³ Este trabalho foi levado a cabo pela HLP para informação dos comissários interessados em desenvolver novos serviços SEH. Estudámos uma série de modelos SEH, incluindo serviços de tratamento de doenças agudas dirigidos por enfermeiros, o aperfeiçoamento dos cuidados primários, nomeadamente através de um acesso mais amplo e da integração com os serviços pediátricos, além de modelos retirados das *Five year forward view*² (Perspetivas para cinco anos), como os modelos PCM ou SCPA. Recorremos a um médico supranumerário atuando no SU para recolher dados relativos às necessidades clínicas de cada doente, nomeadamente em termos de capacidades de avaliação e gestão, gravidade clínica, diagnóstico e investigação e tratamentos requeridos. Usámos depois algoritmos baseados nesses dados para classificar os CJ como sendo ou não adequados para cada um dos modelos SEH.

O resultado mais importante foi o facto de os novos modelos inovadores, como um serviço CJ prestado através de uma federação de CG, poderem potencialmente reduzir os encargos dos SU em quase 50% e de uma expansão relativamente simples do acesso aos cuidados primários. Uma melhor integração das competências em pediatria poder potencialmente reduzir os encargos dos SU em quase um terço. As equipas de tratamento de doenças agudas dirigidas por enfermeiros revelaram um menor potencial para reduzir as comparências nos SU (apenas 14% no geral, apesar de quase 20% no grupo com menos de cinco anos de idade), enquanto que um centro de atendimento sem marcação dirigido por enfermeiros ou um PCM poderia potencialmente tratar de um quarto das comparências. Os modelos mais abrangentes, como um centro de atendimento

¹D1Population, Policy & Practice Research Programme, UCL Institute of Child Health, London, UK

²Children & Young People's Programme, Healthy London Partnerships, London, UK

Correspondência para Professor Russell M Viner, Population, Policy & Practice Research Programme, UCL Institute of Child Health, London WC1N 1EH, UK; r.viner@ucl.ac.uk

sem marcação para CJ que tratasse tanto de lesões como de doenças ou um SCPA, poderiam tratar de mais de 70% das comorbidades em SU.

Os nossos dados são meras estimativas do potencial para redução das comparências em SU e não têm em consideração as preferências e o comportamento das famílias nem as disponibilidades em termos de pessoal. Apesar disso, revelam que a adoção de modelos SEH integrados tem potencial para alterar as comparências em SU, desde que implementados de modo a que as populações locais os utilizem.

Os nossos dados apontam para o potencial de novos modelos para transformar os cuidados de saúde dos CJ. Será imprescindível um apoio ao nível do sistema e uma avaliação sólida de projetos piloto de cuidados integrados em grande escala, que permitam aos médicos e gestores dos serviços de saúde dissolver as esclerosadas fronteiras dos cuidados de saúde em Inglaterra. No entanto, o apoio ao nível do sistema é atualmente limitado em Inglaterra, uma vez que, à exceção das doenças mentais, os CJ não são prioritários no seio do sistema de saúde. A *Five year forward view* do SNS inglês apenas refere as crianças em relação à prevenção e à saúde mental.² Do mesmo modo, as crianças foram largamente negligenciadas na idealização de desenvolvimentos em grande escala dos cuidados primários, como as federações de médicos de clínica geral; a *General Practice Forward View* (Perspetivas da clínica geral) do SNS inglês para 2016, refere as crianças uma única vez.¹⁴ Mais preocupante ainda é o facto de o único ponto em que as 44 parcerias regionais recentemente formadas para transformar os cuidados de saúde em Inglaterra, serem as parcerias para a sustentabilidade e a transformação (PST). Estas são coerentes na inadequação da sua abordagem dos CJ, além da saúde mental.¹⁵ Isto é, de certo modo, incompreensível, uma vez que muitos dos planos financeiros das PST dependem da redução das comparências nos SU,¹⁵ uma consequência potencial da melhor integração dos cuidados de saúde dos CJ. É de notar que a situação é muito diferente no País de Gales e na Escócia, onde os CJ continuam

a constituir uma prioridade, os sistemas de saúde são menos fragmentados e novas estratégias em matéria de saúde infantil foram anunciadas em ambos países.

CONCLUSÕES

Há cada vez mais provas de que a integração dos cuidados de saúde melhora a evolução clínica e a experiência do doente, reduzindo simultaneamente os encargos do serviço de saúde. Os cuidados integrados apresentam muitas vantagens, além de reduzir os encargos dos SU, embora esta seja uma das principais motivações para os comissários de serviços. No entanto, o desenvolvimento de estruturas e vias que atravessem as fronteiras dos sistemas de saúde e a transferência de recursos dos hospitais para as comunidades. constituem um desafio. Há muitas barreiras a transpor, das quais as principais são as nossas tendências tribais em relação às instituições para as quais trabalhamos,¹⁶ as questões de governação e a perversidade dos incentivos em sistemas de saúde orientados para o mercado. Para superar estas barreiras é necessário apoio ao nível do sistema. Em Inglaterra, existem oportunidades reais para uma descentralização regional que promova uma maior integração, como é o caso de Manchester. Em outras áreas, as PST têm potencial para prestar o apoio estratégico e financeiro à promoção da integração, embora atualmente esse potencial raramente seja materializado. É necessária uma abordagem mais estratégica ao planeamento e prestações dos serviços de saúde dos CJ em Inglaterra.

São necessárias em Inglaterra «Perspetivas para a saúde da criança e do adolescente», que tornem os CJ uma prioridade no seio do SNS inglês e facultem um enquadramento abrangente para o planeamento e prestações de futuros serviços pediátricos no âmbito das PST. Devem ainda assegurar que, no futuro, os cuidados de saúde dos CJ sejam integrados em todo o sistema de saúde e reconhecidos como elemento essencial em qualquer alteração planeada para os cuidados primários e para os cuidados de urgência e emergência. O referido enqua-

dramento deve permitir o desenvolvimento de redes infantis abrangentes em todas as PST e grupos de PST, que inverta a fragmentação dos cuidados de saúde dos CJ em Inglaterra e melhore a evolução clínica e a experiência dos doentes.

Contribuições RV escreveu o primeiro rascunho. DH editou o rascunho. RV e DH finalizaram o editorial enviado.

Conflitos de interesses RV é diretor clínico de crianças e jovens da Healthy London Partnerships.

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

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

Para citar Viner RM, Hargreaves DS. Arch Dis Child 2018;103:117–118.

Recebido a 25 de setembro de 2017

Revisto a 3 de outubro de 2017

Aceite a 4 de outubro de 2017

Publicado primeiro online a 4 de novembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313307>
doi:10.1136/archdischild-2017-314032

REFERÊNCIAS

- Lewis I, Lenehan C. Report of the Children and Young People's Health Outcomes Forum. London: Department of Health, 2013.
- England NHS. Five year forward view. London: NHS England, 2015.
- Klaber RE, Blair M, Lemer C, et al. Whole population integrated child health: moving beyond pathways. Arch Dis Child 2017;102:5–7.
- British Association for Community Child Health. The meaning of 'integrated care' for children and families in the UK: position statement. 2012.
- Wolfe I, Lemer C, Cass H. Integrated care: a solution for improving children's health? Arch Dis Child 2016;101:992–7.
- Keeble E, Kossarova L. What has changed in the past 10 years? Emergency hospital care for children and young people. London: Nuffield Trust, 2017.
- Harron K, Gilbert R, Cromwell D, et al. International comparison of emergency hospital use for infants: data linkage cohort study in Canada and England. BMJ Qual Saf 2018;27:31–9.
- Smits M, Rutten M, Keizer E, et al. The development and performance of after-hours primary care in the Netherlands: a narrative review. Ann Intern Med 2017;166:737–42.
- NHS England. Next steps on the NHS Five Year Forward View. London: NHS England, 2017.
- Montgomery-Taylor S, Watson M, Klaber R. Child health general practice hubs: a service evaluation. Arch Dis Child 2016;101:333–7.
- Cecil E, Bottle A, Cowling TE, et al. Primary care access, emergency department visits, and unplanned short hospitalizations in the UK. Pediatrics 2016;137:e20151492.
- Strategic Clinical Network for Children and Young People in London. Children and young people's health services in London: A case for change. London: NHS England London Region, 2014.
- Viner RM, Blackburn F, White F, et al. The impact of out-of-hospital models of care on paediatric emergency department presentations. Arch Dis Child 2018;103:128–36.
- NHS England. General Practice Forward View. London, UK: NHS England. 2016. Report No: Government Gateway No. 05116.
- Royal College of Paediatrics & Child Health. The State of Child Health Short report series: Sustainability and Transformation Partnerships. London: Royal College of Paediatrics & Child Health, 2017.
- West M. Conflict and collectivism: the challenges of working across boundaries in health care London: Kings Fund. 2015 <https://www.kingsfund.org.uk/blog/2015/03/conflict-and-collectivism-challenges-workingacross-boundaries-health-care>.

é diferente!¹



no tratamento da Rinite Alérgica²

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

RCM disponível a pedido.

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

©2018 empresas do grupo GSK ou sob licença.

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

Telf.: +351 21 412 95 00

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

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

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

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

Dados em grande escala sobre a asma: em crescimento e mais fantásticos?

Sarah Diver, Chris E Brightling

«Dados em grande escala» é uma tendência e o termo é utilizado em igual medida para refletir um dos maiores desafios. As soluções mais prováveis para avanços científicos futuros a partir de conhecimentos fundamentais no campo da astrofísica, das alterações climáticas, da economia, da saúde e da patologia.¹ Tal como muitas tendências, significa diferentes coisas para diferentes pessoas. Em medicina, é utilizado para descrever os dados derivados de populações de grandes dimensões, em estudos epidemiológicos, conjuntos de dados ômicos multiescala, de alta-fidelidade, em escalas espaciais entre indivíduos ou, por vezes, uma combinação dos dois. Muitas vezes, os dados em grande escala recolhem informações de um único ponto temporal. Tipicamente, não abordam escalas temporais de doença crónica, incluindo variabilidade dia a dia, resposta a perturbações como infeção intercorrente, descompensação da doença ou resposta a intervenções terapêuticas, e raramente são obtidos ao longo de um ciclo de vida. As observações serão, por conseguinte, limitadas pelo que é medido, quando e em quem e apenas proporcionarão estimativas do que é «real» no seio do grupo mais alargado do qual a amostra é retirada. Os dados em grande escala que incluem grandes populações tornam as interpretações mais sólidas e generalizáveis. De facto, à medida que a população estudada ou o tamanho da amostra se aproxima de uma maioria ou, pelo menos, de uma minoria considerável, da população completa, as observações começam a deixar de ser estimativas, passando simplesmente a constituir uma descrição da população.

Neste número da *Thorax* com artigos do *Archives of Disease in Childhood*, Bloom e colegas procuraram investigar a frequência de exacerbações de asma numa população geral e respetiva associação com a idade e a gravidade da asma.² As exacerbações de asma ocorrem quando os indivíduos sentem sintomas que vão além da flutuação quotidiana habitual, levando a uma alteração no tratamento, definida aqui como constituindo um requisito para um ciclo de corticosteroides orais. As exacerbações de asma são importantes, pois estão associadas a maior morbilidade, mortalidade e custos significativos com cuidados de saúde.³

Department of Infection, Immunity and Inflammation, Leicester NIHR BRC, Institute for Lung Health, University of Leicester, Leicester, UK

Correspondência para Professor Chris E Brightling, Department of Infection, Immunity and Inflammation, University of Leicester, Glenfield Hospital, LE3 9QP, Leicester, UK; ceb17@le.ac.uk

Bloom e colegas utilizaram a *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD)⁴ para caracterizar os doentes com asma e determinar a frequência dos episódios de exacerbação. A CPRD é uma base de dados nacional para a qual contribuem 674 consultórios de clínica geral, abrangendo atualmente mais de 11 milhões de doentes, o que representa ~17% de toda a população do Reino Unido. Na maioria dos consultórios de clínica geral incluídos, a base de dados está associada a dados das Hospital Episode Statistics (Estatísticas de Episódios Hospitalares), do *Index of Multiple Deprivation* (Índice de Múltipla Carência) e a dados de mortalidade do Office of National Statistics (Gabinete de Estatísticas Nacionais do Reino Unido). A população do estudo era representativa dos dados demográficos em todo o Reino Unido, em termos de idade, sexo e origem étnica, pelo que permitiu o estudo de pessoas com asma, desde lactentes até idosos. Mais importante ainda, o estudo incluiu um período de seguimento de 1 a 5 anos para permitir a deteção de exacerbações. O que é que o estudo de Bloom e colegas nos ensinou? A asma é frequente: ~8% da população, 26% da qual requer tratamento de acordo com grau 4 ou superior das linhas de orientação da British Thoracic Society (BTS) (Sociedade Torácica Britânica)⁵ e, destas pessoas, 58% sofreram exacerbações durante o período de seguimento. Apenas uma pequena percentagem de pessoas foi tratada com corticosteroides orais regulares (< 2%). Por outro lado, uma grande percentagem (35%) não recebia terapêutica de controlo. Uma maior frequência das exacerbações revelou estar associada a várias comorbilidades em todos os grupos etários, incluindo atopia, rinite, refluxo gastroesofágico, ansiedade ou depressão e, em adultos, revelou estar associada ao sexo feminino, ao historial de tabagismo e a um maior índice de massa corporal. Independentemente destes confundidores, a frequência das exacerbações revelou estar relacionada com a etapa de tratamento da BTS em todos os grupos etários, sendo mais elevada nos grupos etários dos muitos jovens (< 5 anos) ou dos idosos (> 55 anos). As infeções das vias aéreas inferiores que exigiram tratamento com antibióticos também foram mais numerosas nestes grupos, embora muito menos frequentes do que as exacerbações tratadas com corticosteroides orais. Curiosamente, menos de 10% das infeções das vias aéreas inferiores tratadas com antibióticos ocorreram concor-

rentemente com a exacerbação da asma e uma percentagem < 1% antecedeu em menos de 14 dias uma exacerbação. Estes factos sugerem que, nos cuidados primários, a administração de antibióticos e corticosteroides orais para exacerbações de asma é pouco habitual e consistente com as linhas de orientação da BTS. Tal está em contraste com achados do ensaio *Azithromycin Against Placebo for Acute Exacerbations of Asthma*⁶ (Azitromicina comparativamente com placebo para exacerbações agudas de asma), no qual a maioria dos doentes que deram entrada em hospitais devido a exacerbações de asma tinha recebido previamente antibióticos para o respetivo episódio de exacerbação. Isto sugere que a administração de antibióticos para exacerbações de asma, em cuidados primários, está, provavelmente, reservada para os casos mais graves. Estes dados confirmam em grande medida o que foi previamente relatado. No entanto, a escala da população do Reino Unido estudada, não tem precedentes na investigação da asma. Estes «dados em grande escala» confirmam que, no caso da asma, continua a existir uma enorme necessidade por colmatar, identificam os que estão em maior risco e, por conseguinte, que mais necessitam de cuidados especializados. Estes dados são úteis para prestadores de cuidados de saúde, doentes e indústria. Além de confirmarem relatos anteriores, é especialmente importante que o maior risco de exacerbação nos asmáticos mais jovens e mais idosos seja estudado e compreendido, sugerindo os dados que estes grupos de alto risco devem ser visados.

A mais-valia deste estudo reside no facto de ser baseado no «mundo real» e ser «em grande escala». Contudo, tal como sucede com todos os dados, existem limitações no que é medido em quem, como é medido e registado, introduzindo potenciais erros e enviesamentos. Apesar destas limitações, os autores tinham estudado previamente o valor preditivo positivo do diagnóstico de asma, em casos relatados na CPRD, o qual era bastante elevado, sugerindo uma pequena subestimativa possível da prevalência global da asma, mas é provável que tenham capturado devidamente os dados dos doentes na base de dados, em particular no que se refere aos casos de doença mais grave. Assim, é provável que as limitações associadas à utilização da CPRD se devam, em grande medida, à restrição de quais dados são recolhidos, ao limitado controlo e garantia de qualidade que podem ser aplicados à preservação de dados em estudos do mundo real e à falta de verificação de dados respeitantes a resultados autorrelatados, como é o caso da adesão ao tratamento.

Em contraste, os ensaios multicêntricos de grandes dimensões, observacio-

nais, intervencionais e multinacionais, devidamente realizados, apresentam a vantagem de utilizar procedimentos normalizados, medidas de controlo e garantia de qualidade, com preservação e monitorização cuidadosa dos dados.

Contudo, tais ensaios têm muitas vezes critérios de inclusão e exclusão restritivos, que introduzem enviesamentos na aquisição dos participantes, e, apesar da sua complexidade e, frequentemente, grandes custos envolvidos, podem estar limitados a simples medidas clínicas e fisiológicas, como por exemplo a consideração por tecnologias ómicas simples, como a genómica. Consórcios internacionais importantes, dedicados ao estudo da asma e dirigidos por académicos, iniciativas público-privadas e programas incentivados pela indústria têm proporcionado conhecimentos sobre a patogénese da asma e a heterogeneidade da doença, levando ao surgimento de novos paradigmas de tratamento, por exemplo, o *GABRIEL*,⁷ o *Severe Asthma Research Programme* (Programa de Investigação da Asma Grave),⁸ o *Airway Disease Predicting Outcomes through Patient Specific Computational Modelling* (Previsão de Resultados de Doenças das Vias Aéreas através de Modelos Computacionais Específicos dos Doentes),⁹ o *Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes* (Biomarcadores sem Enviesamento para a Previsão de Resultados de Doenças Respiratórias)¹⁰ e outros. No entanto, para capitalizar estas descobertas, tem de haver uma maior integração entre registos de cuidados de saúde de rotina, bases de dados de investigação e amostras biológicas, no sentido de alterar a cultura existente para melhor integrar a investigação nos cuidados clínicos de rotina. Tal requer

procedimentos de consentimento simplificados, com orientação ética e de investigação apropriada, que terá de ser obtida no seio dos quadros legais existentes e futuros. Por exemplo, a introdução proposta do Regulamento Geral de Proteção de Dados¹¹ entrará em vigor automaticamente, numa base harmonizada em toda a União Europeia (UE), a partir de maio de 2018, e, juntamente com as complexidades futuras da relação entre o Reino Unido e a UE, trará obstáculos ao alargamento de programas de investigação no Reino Unido e ao resto da Europa. Várias iniciativas, incluindo o UK Biobank¹² e o National Institute for Health Research BioResource¹³ estão na linha da frente destas estratégias e a pneumologia tem de continuar na vanguarda destas oportunidades, trabalhando no sentido de serem criados novos dados federados e associados, assim como repositórios de amostras biológicas para investigação no campo das doenças respiratórias.

Bloom e colegas devem ser felicitados pelo sucesso do seu estudo de «dados em grande escala», que demonstrou o potencial de se avaliar dados do mundo real para melhorar o nosso conhecimento do risco de exacerbações de asma. O desafio agora é integrar melhor os conhecimentos obtidos a partir de bases de dados de cuidados primários e secundários com dados biológicos vocacionados para a investigação, incluindo tecnologias ómicas, para melhorar ainda mais os nossos conhecimentos sobre a asma e outras doenças respiratórias. Isto, em conjunto com tecnologias emergentes para monitorizar a adesão, proporcionar *feedback* sobre a técnica do inalador e monitorizar a nível domiciliário a inflamação, proporcionará mais conhecimentos sobre o controlo da asma e o risco futuro em doentes

individuais escalonáveis para estudos na população.

Assim, é praticamente inevitável que a necessidade de continuar e expandir a utilização de «dados em grande escala», num quadro de mundo real, implique que a moda da investigação continuará fantástica e em crescimento nos próximos tempos.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

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

Para citar Diver S, Brightling CE. Thorax 2018;73:311–312.

Publicado primeiro online a 29 de dezembro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210650>
Thorax 2018;73:311–312.
doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211148

REFERÊNCIAS

- Marx V. Biology: The big challenges of big data. *Nature* 2013;498:255–60.
- Bloom CI, Nissen F, Douglas JJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73:313–20.
- Custovic A, Johnston SL, Pavord I, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy* 2013;68:1520–31.
- Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: clinical practice research datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827–36.
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma, 2016.
- Johnston SL, Szigeti M, Cross M, et al. Azithromycin for acute exacerbations of asthma: The AZALEA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1630–7.
- Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211–21.
- Severe Asthma Research Programme (SARP). <http://www.severeasthma.org/home.html> (accessed 4 Dec 2017).
- Airway Disease Predicting Outcomes through Patient Specific Computational Modelling (AirPROM). <http://www.europeanlung.org/en/projects-and-research/projects/airprom/home> (accessed 4 Dec 2017).
- Unbiased Biomarkers in Prediction of respiratory disease outcomes (U-BIOPRED). <http://www.europeanlung.org/projects-and-research/projects/ubiopred/home> (accessed 4 Dec 2017).
- EU General Data Protection Regulation (GDPR). <https://www.eugdpr.org/> (accessed 4 Dec 2017).
- Wain LV, Shrine N, Artigas MS, et al. Genomewide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet* 2017;49:416–25.
- National Institute for Health Research (NIHR). BioResource | Bringing people together and leading research. <https://bioresource.nihr.ac.uk/> (accessed 11 Dec 2017).

Utilização de recursos de saúde e custos da asma eosinofílica grave não controlada na população geral do Reino Unido

Marjan Kerkhof,¹ Trung N Tran,² Joan B Soriano,³ Sarowar Golam,⁴ Danny Gibson,⁵ Elizabeth V Hillyer,¹ David B Price^{1,6}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210531>).

¹Observational and Pragmatic Research Institute Pte Ltd, Singapore, Singapore

²Medical Evidence and Observational Research, AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland, USA

³Instituto de Investigación Hospital Universitario de la Princesa (IISP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

⁴Global Payer Evidence and Pricing, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

⁵AstraZeneca UK Ltd, Luton, UK

⁶Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

Correspondência para

Professor David B Price, Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, UK; dprice@opri.sg

Recebido a 15 de maio de 2017
Revisto a 8 de agosto de 2017
Aceite a 14 de agosto de 2017
Publicado primeiro online a 16 de setembro de 2017

RESUMO

Contexto Pouco se sabe sobre a prevalência da asma eosinofílica grave não controlada (SUEA, do inglês *Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma*) e os custos associados à mesma.

Objetivos Procurámos determinar a prevalência de SUEA e comparar a utilização de recursos de saúde relacionados com a asma (HCRU, do inglês *Asthma-related Healthcare Resource Use*) e custos associados com médias gerais de uma população asmática geral.

Métodos Este estudo de coorte avaliou dados de registos clínicos anonimizados (período de dezembro de 1989 a junho de 2015) da *Clinical Practice Research Datalink* e da *Optimum Patient Care Research Database* para estudar doentes do Reino Unido com asma ativa (código de diagnóstico e uma ou mais prescrições de fármacos no ano da linha basal), de idade igual ou superior a 5 anos, sem DPOC concomitante e com contagem de eosinófilos registada. A SUEA foi definida como correspondendo a dois ou mais ataques de asma durante 1 ano de linha basal anterior ao registo de uma contagem de eosinófilos elevada no sangue ($\geq 0,3 \times 10^9/l$) para doentes medicados com agonistas β_2 de ação prolongada (LABA) e corticosteroides inalados (ICS, do inglês *Inhaled Corticosteroids*) de alta dosagem durante a linha basal mais 1 ano de seguimento. Comparámos a HCRU relacionada com asma e custos diretos associados (libras esterlinas em 2015, £) durante o ano de seguimento para a SUEA *versus* a população asmática geral.

Resultados De 363 558 doentes com asma ativa e contagens de eosinófilos registadas, 64% eram mulheres, sendo a idade média (DP) de 49 (21) anos; 43% tinham contagens de eosinófilos altas, 7% tinham sofrido dois ou mais ataques no ano de linha basal e 10% tinham sido medicados com ICS/LABA durante 2 anos do estudo. No geral, 2940 (0,81%; IC de 95%, 0,78% a 0,84%) tinham SUEA. A HCRU e custos médios associados por doente foram quatro vezes superiores para a SUEA *versus* todos os doentes (rácios de HCRU e custos de 3,9; IC de 95%, 3,7 a 4,1).

Conclusões Menos de 1% dos doentes numa população asmática geral tinha SUEA. Estes doentes representaram uma HCRU e custos relacionados com a asma substancialmente maiores do que os doentes médios com asma.

INTRODUÇÃO

Estima-se que a asma afete atualmente 358 milhões de indivíduos a nível mundial, representando encargos substanciais para os sistemas de cuidados de saúde.¹ Embora a maioria dos casos de asma possa ser controlada com terapêuticas

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Qual o grau de prevalência da asma eosinofílica grave não controlada, e quais os custos e nível de utilização de recursos de saúde da mesma comparativamente com a média da população asmática?

Que conclusão foi alcançada?

► A asma eosinofílica grave não controlada é pouco frequente, mas está associada à utilização de recursos de saúde e a custos relacionados com a asma que são quatro vezes superiores aos associados à média dos doentes com asma.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Este estudo quantifica e compara o impacto, a utilização de recursos de saúde e os custos relacionados com a asma durante 2 anos de observação de doentes com asma eosinofílica grave não controlada comparativamente com uma população asmática geral no Reino Unido.

disponíveis, alguns doentes revelam sintomas e sofrem ataques de asma graves mesmo quando medicados com terapêutica de alta intensidade de etapa 4/5 (ou seja, de acordo com a Iniciativa Global para a Asma (GINA, do inglês *Global Initiative for Asthma*) com corticosteroides inalados (ICS) de alta dosagem mais outra medicação de controlo e/ou corticosteroides sistêmicos²). Estes doentes com asma grave inadequadamente controlada abrangiam 2,3 a 3,6% de doentes com asma persistente em estudos recentes baseados na população que utilizaram bases de dados administrativas e de prescrição.^{3,4} A asma inadequadamente controlada é responsável por uma percentagem desproporcionada da utilização de recursos de saúde (HCRU) e custos relacionados com a asma.^{5,6}

A asma eosinofílica é um fenótipo comum de asma grave,⁷⁻¹⁰ e os doentes com asma eosinofílica enfrentam um risco acrescido de ataques de asma.¹¹⁻¹⁵ Os agentes biológicos mepolizumab e reslizumab, que visam diretamente a molécula interleucina-5 para reduzir eosinófilos, demonstraram reduzir os ataques de asma e melhorar os sintomas em doentes com asma eosinofílica grave não controlada (SUEA), tendo o potencial de reduzir a exposição dos doentes a dosagens

Para citar: Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, et al. Thorax 2018;73:116–124.

elevadas de ICS e corticosteroides orais (CO) assim como efeitos adversos relacionados.¹⁶⁻¹⁹ O benralizumab visa os recetores da interleucina-5 γ e induz uma depleção direta, rápida e quase completa de eosinófilos. Nos ensaios de fase III SIROCCO e CALIMA, o benralizumab reduziu significativamente as exacerbações, aumentou a função pulmonar e melhorou os sintomas de asma em doentes com asma grave inadequadamente controlada com inflamação eosinofílica.^{20, 21} Embora o benralizumab seja eficaz em todo o espectro de doentes estudado,²⁰ as melhores respostas a estes agentes estão associadas a contagens de eosinófilos e taxas de ataques de asma mais elevadas.^{16, 20} Por conseguinte, são necessárias informações sobre a prevalência de SUEA e HCRU associada para ficar a conhecer qual a população de doentes na qual se justifica a utilização destes medicamentos.

As bases de dados administrativas e eletrónicas permitem estudar grandes números de doentes.²² No Reino Unido, estão disponíveis bases de dados anonimizados, que vão buscar os seus dados a registos clínicos eletrónicos centralizados alojados em consultórios de cuidados primários. Este estudo de seguimento de historiais teve por finalidade determinar a extensão da SUEA na população e estimar a HCRU relacionada com a asma e custos associados. O nosso primeiro objetivo foi descrever a distribuição da gravidade e do controlo da asma, o estado de tratamento, as altas contagens de eosinófilos no sangue e respetivas combinações, e determinar a percentagem de doentes com SUEA na população geral do Reino Unido. O nosso segundo objetivo foi determinar a HCRU relacionada com a asma e custos associados para a SUEA comparativamente com a HCRU e custos associados numa população asmática geral.

MÉTODOS

Fonte dos dados

Este estudo de seguimento de historiais foi realizado utilizando conjuntos de dados extraídos da *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) e da *Optimum Patient Care Research Database* (OPCRD), as quais contêm dados de registos clínicos longitudinais, anonimizados, de > 650 e 500 consultórios de cuidados primários no Reino Unido, respetivamente, relativos a doentes de todo o Reino Unido. Os dados incluem informações de consultas de clínica geral, bem como de serviços de cuidados secundários e hospitalares. A CPRD, anteriormente denominada *General Practice Research Database* (GPRD) (Base de Dados de Investigação de Clínica Geral), é uma base de dados bem mantida e de boa reputação que tem sido utilizada para investigação no campo da saúde pública desde 1987.^{23, 24} A OPCRD é uma base de dados específica, concebida para utilização em investigação clínica e epidemiológica.²⁵

Foram criados separadamente dois conjuntos de dados, utilizando dados da CPRD e da OPCRD num formulário não identificável de doente com variáveis harmonizadas. A sobreposição de dados nos conjuntos de dados foi verificada, de modo a excluir dados eventualmente duplicados (informações detalhadas no material suplementar disponível *online*). O conjunto de dados da CPRD continha registos de doentes desde junho de 1994 até janeiro de 2015 e estava associado, para uma percentagem dos doentes, às Hospital Episode Statistics (HES) (Estatísticas de Episódios Hospitalares), um banco de dados que contém informações mais completas e fiáveis sobre a hospitalização de doentes.²⁶ O conjunto de dados da OPCRD continha registos de doentes desde dezembro de 1989 até junho de 2015.

O estudo foi realizado em conformidade com todas as leis e regulamentos locais e nacionais aplicáveis, incluindo aprovações para a utilização de conjuntos de dados e do protocolo do estudo, e em conformidade com as normas sugeridas para estudos observacionais (consultar o material suplementar disponível *online*).²⁷

Desenho e doentes do estudo

Os doentes elegíveis para inclusão neste estudo tinham de ter uma idade ≥ 5 anos aquando do mais recente diagnóstico de asma, registado como um código READ de diagnóstico para asma qualificativo de inclusão no registo de doentes com asma, o qual é mantido pelos consultórios de clínica geral no Reino Unido para o *Quality Outcomes Framework* (QOF) (Quadro de Qualidade e Resultados).²⁸ Além disso, os doentes elegíveis tinham, pelo menos, uma contagem de eosinófilos no sangue válida após os respetivos diagnósticos de asma e um período ≥ 2 anos de dados contínuos utilizados para este estudo, incluindo um período ≥ 1 ano (ano de linha basal para caracterização de doentes) antes da sua última contagem de eosinófilos registada e um período ≥ 1 ano após a contagem de eosinófilos (ano de evolução clínica). A data da última contagem de eosinófilos no sangue registada foi definida como a *data de referência* e os doentes elegíveis tinham de ter recebido, pelo menos, uma prescrição para a asma durante o ano de linha basal. Os doentes com asma e sem diagnóstico concomitante de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), constituíam a população principal do estudo; e os doentes de idade ≥ 40 anos com diagnósticos de asma e DPOC foram avaliados em análises separadas. Os doentes com um código READ de diagnóstico de outras condições crónicas do trato respiratório inferior que não asma, como bronquiólite obliterante ou fibrose quística, foram excluídos do estudo.

Medidas e definições do estudo

Definimos *asma grave* como correspondendo a terapêutica de manutenção combinada com ICS de alta dosagem e agonistas β_2 (LABA) no ano de linha basal e no ano de evolução clínica²⁹; *asma inadequadamente controlada* como correspondendo a dois ou mais ataques de asma no ano de linha basal³⁰; e *asma eosinofílica* como correspondendo a uma contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$ na data de referência.^{9, 10, 31} Foram definidos como doentes com SUEA os doentes que tivessem recebido ICS de alta dosagem mais LABA no ano de linha basal e no ano de evolução clínica, tivessem sofrido um ou mais ataques no ano de linha basal e tivessem uma alta contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$ na data de referência.

Os três componentes da definição composta de SUEA foram baseados em várias fontes. A definição de asma grave baseou-se na definição de ICS de alta dosagem contida nas linhas de orientação britânicas de 2014 para o tratamento da asma, nomeadamente como uma dosagem cumulativa equivalente de dipropionato de beclometasona (DPB) com clorofluorcarboneto (CFC) $\geq 800 \mu g/dia$ para adultos e $\geq 400 \mu g/dia$ para crianças com 5-12 anos.²⁹ Calculámos a dosagem diária de ICS separadamente para o ano de linha basal e para o ano de evolução clínica utilizando a exposição a ICS cumulativa baseada em todas as prescrições em cada ano (consultar o material suplementar disponível *online*). Os ataques de asma foram definidos, de acordo com a definição de consenso do grupo de trabalho da Sociedade Respiratória Europeia/Sociedade Torácica Americana de exacerbações de asma grave, como correspondendo à ocorrência de qualquer um dos seguintes acontecimentos: consulta ou internamento hospitalar devido a sintomas respiratórios, assistência em urgências hospitalares ou ciclo de CO agudo.³⁰ Foi escolhida uma contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$ como sendo a ideal para prever eosinofilia na expetoração $\geq 3\%$, refletindo eosinofilia nas vias aéreas.^{9, 10, 31}

O controlo da asma no domínio do risco foi definido como a ausência de ataques de asma e de prescrição de antibióticos com evidências de uma consulta do trato respiratório inferior. O controlo da asma geral foi definido como correspondendo à obtenção de controlo da asma no domínio do risco mais uma dosagem diária média de salbutamol $\leq 200 \mu g$ (ou $\leq 500 \mu g$ de terbutalina).

Determinámos a etapa do tratamento da asma de acordo com as linhas de orientação GINA, utilizando a etapa mais alta durante o ano de linha basal, com a dosagem diária de ICS baseada na última prescrição antes da data de referência (consultar o material suplementar disponível [online](#)).²⁹

Avaliámos a HCRU relacionada com a asma, incluindo medicamentos, consultas de clínica geral relacionadas com a asma e consultas hospitalares da especialidade, hospitalizações e deslocações a urgências hospitalares relacionadas com o trato respiratório inferior durante o ano de evolução clínica. No que respeita à HCRU ocorrida na data de referência, avaliámos acontecimentos de HCRU (por exemplo, consultas de clínica geral ou hospitalizações) como fazendo parte do ano de linha basal, dado as exacerbações, por exemplo, poderem ter constituído um motivo para a realização de um hemograma completo (incluindo contagem de eosinófilos), o qual definia a data de referência. Por outro lado, os medicamentos prescritos na data de referência foram incluídos nos registos do ano de evolução clínica como tratamento durante o período de evolução clínica. Os custos diretos relacionados com a asma durante o ano de evolução clínica foram determinados utilizando custos unitários convencionados para o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido para 2015 (consultar o material suplementar disponível [online](#)).

Análises estatísticas

Utilizámos estatísticas resumidas para descrever a distribuição de gravidade e controlo da asma, estado de tratamento, altas contagens de eosinófilos no sangue, outros determinantes de asma e respetivas combinações no ano de linha basal antes da data de referência, e descrevemos a média da HCRU relacionada com asma e custos diretos associados durante o ano de evolução clínica. Embora as distribuições se tenham revelado enviesadas, relatámos as médias para a HCRU, custos e rácios de custos conforme recomendado.^{32–34}

As médias podem ser multiplicadas por uma população-alvo para estimar custos totais e são, por conseguinte, mais úteis para decisores políticos e prestadores de serviços.

Realizámos as análises separadamente para doentes com e sem um diagnóstico concomitante de DPOC. As análises de doentes com DPOC concomitante apenas incluíram doentes de idade ≥ 40 anos, descritos no material suplementar disponível [online](#).

Os números médios de acontecimentos de HCRU por doente durante o ano de evolução clínica foram calculados com DP. As médias foram em seguida multiplicadas por custos unitários para o ano financeiro de 2015 (expressos em libras esterlinas, £), de modo a fornecer custos de saúde anuais médios (DP) relacionados com asma para os doentes (informações mais detalhadas no material suplementar disponível [online](#)). As análises da HCRU e custos que exigiam informações sobre hospitalizações de doentes foram realizadas para o subgrupo de doentes incluídos no conjunto de dados da CPRD que estavam associados a dados existentes nas HES. As análises de sensibilidade sobre a HCRU e custos foram realizadas utilizando diferentes definições de SUEA baseadas em três definições adicionais de alta contagem de eosinófilos, nomeadamente $\geq 0,2 \times 10^9/l$, $\geq 0,4 \times 10^9/l$ e $\geq 0,5 \times 10^9/l$. A HCRU e custos foram também descritos para doentes com prescrições de corticosteroides orais de manutenção. Os rácios de custo foram estimados calculando os rácios entre os custos médios para o subgrupo de doentes com SUEA e os custos médios do grupo de referência constituído por todos os doentes com asma. Todos os IC de 95% foram estimados com base em 1000 réplicas de *bootstrap* (consultar material suplementar disponível [online](#)).

As análises foram realizadas utilizando o IBM SPSS Statistics V.23 (IBM SPSS Statistics, Feltham, Middlesex, Reino Unido) e o R V.3.0.2 (The R Project for Statistical Computing; <https://www.r-project.org/>).

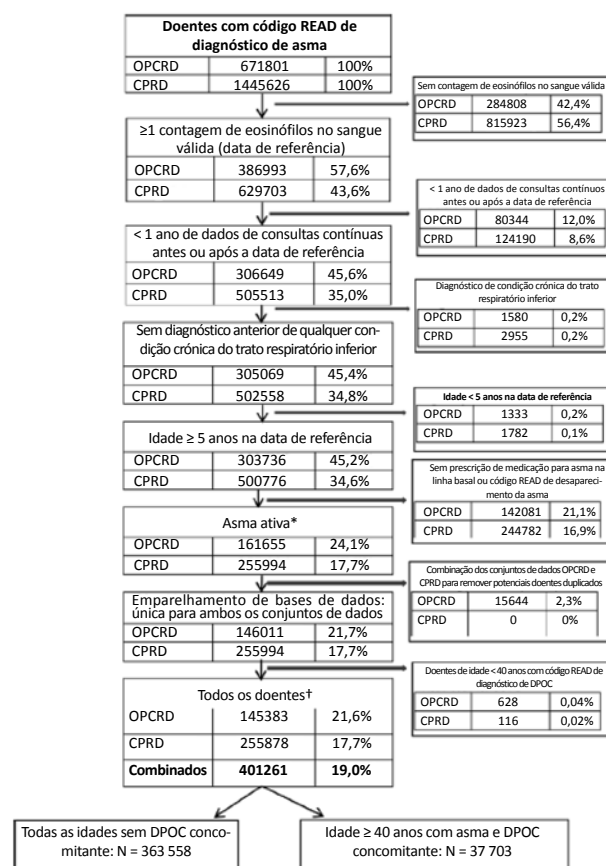


Figura 1 Fluxograma de doentes. *A asma ativa foi definida como correspondendo a uma ou mais prescrições de medicação para asma no ano de linha basal sem resolução da asma. †Inclui os doentes com idade ≥ 40 anos com diagnóstico de DPOC concomitante. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crónica; CPRD, Clinical Practice Research Datalink; OPCR, Optimum Patient Care Research Database.

RESULTADOS

Populações de doentes

Nas duas bases de dados, 1 016 696 dos 2 117 427 doentes (48%) com código de diagnóstico de asma tinham registadas contagens de eosinófilos. Destes, identificámos um total de 401 261 (39%) doentes com asma ativa que cumpriam todos os critérios de elegibilidade (figura 1). A população principal do estudo (doentes sem diagnóstico de DPOC concomitante) incluía 363 558 (91%) doentes com asma ativa com datas de referência situadas entre 6 de dezembro de 1990 e 23 de junho de 2014, com uma mediana (IIQ) de ano de data de referência de 2011 (2008–2012); 0,7% dos doentes tinham uma data de referência anterior ao ano de 2000. Os nossos achados relativos aos 37 703 (9%) doentes de idade ≥ 40 anos com diagnóstico concomitante de DPOC são relatados no material suplementar disponível [online](#).

Dados demográficos, características clínicas e impacto da asma

Na população principal do estudo, 24 047 (7%) doentes tinham sofrido dois ou mais ataques durante o ano de linha basal; 34 898 (10%) receberam ICS de alta dosagem mais LABA durante o ano de linha basal e durante os anos de evolução clínica; e 6326 (1,7%) receberam ICS de alta dosagem mais LABA durante o ano de linha basal e durante os anos de evolução clínica e também sofreram dois ou mais ataques durante o ano de linha basal. Dos 6326 doentes, um total de 2940 doentes (46,5%), ou 0,81% (IC de 95%, 0,78% a 0,84%) da população principal do estudo, cumpria a definição do estudo para SUEA, nomeadamente ICS de alta dosagem mais LABA durante o ano de linha basal e durante os anos de evolução clínica, dois ou mais ataques no ano de linha basal e alta contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$ na data de referência.

Quadro 1 Dados demográficos e características clínicas na linha basal da população principal do estudo (incluindo doentes com SUEA) e da população com SUEA: coortes de todas as idades (≥ 5 anos) e de adultos

	Todos os doentes (idade ≥ 5 anos)*		18–64 anos de idade		≥ 65 anos de idade	
	Todas as idades (n = 363 558)	SUEA (n = 2940)	Todos c/ 18–64 anos de idade (n = 242 714)	SUEA (n = 1900)	Todos c/ idade ≥ 65 anos (n = 95 189)	SUEA (n = 983)
Sexo feminino, n (%)	233210 (64,1)	1952 (66,4)	158507 (65,3)	1269 (66,8)	61990 (65,1)	650 (66,1)
Idade na data de referência, média (DP)	49,4 (20,6)	55,8 (17,6)	43,0 (12,8)	47,1 (11,6)	75,5 (7,5)	74,9 (7,1)
Índice de massa corporal, n (%)†						
Peso a menos	10152 (3,3)	47 (1,8)	3948 (1,9)	18 (1,0)	1642 (1,9)	20 (2,2)
Normal	96309 (31,0)	674 (25,1)	64852 (30,7)	406 (23,4)	24984 (29,0)	254 (27,6)
Peso a mais	100937 (32,4)	828 (30,8)	67176 (31,8)	489 (28,2)	32116 (37,3)	333 (36,2)
Obeso	103738 (33,3)	1135 (42,3)	75319 (35,6)	821 (47,3)	27470 (31,9)	312 (33,9)
Desconhecido,	52422	256	31419	166	8977	64
Estado de tabagismo, n (%)†						
Fuma atualmente	64350 (18,0)	530 (18,3)	56194 (23,4)	476 (25,3)	6218 (6,6)	45 (4,6)
Ex-fumador	93359 (26,2)	899 (31,0)	56807 (23,7)	523 (27,8)	35941 (38,2)	376 (38,6)
Nunca fumou	199299 (55,8)	1475 (50,8)	126664 (52,9)	879 (46,8)	51906 (55,2)	554 (56,8)
Desconhecido, n	6550	36	3049	22	1124	8
Índice de comorbilidades de Charlson, n (%)						
0	166280 (45,7)	669 (22,8)	118122 (48,7)	422 (22,3)	35111 (36,9)	232 (23,6)
1–4	170791 (47,0)	1941 (66,0)	114735 (47,3)	1337 (70,4)	43500 (45,7)	560 (57,0)
≥ 5	26487 (7,3)	330 (11,2)	9857 (4,1)	139 (7,3)	16578 (17,4)	191 (19,4)
Comorbilidade alguma vez registada, n (%)						
Eczema	105659 (29,1)	999 (34,0)	68507 (28,2)	661 (34,8)	25188 (26,5)	302 (30,7)
Rinite alérgica	62490 (17,2)	608 (20,7)	45790 (18,9)	427 (22,5)	12789 (13,4)	163 (16,6)
Rinite não alérgica	32085 (8,9)	422 (14,4)	19918 (8,2)	245 (12,9)	10825 (11,4)	172 (17,5)
Sinusite crónica	35708 (9,8)	456 (15,5)	24940 (10,3)	287 (15,1)	10351 (10,9)	169 (17,2)
Pólipos nasais	12949 (3,6)	376 (12,8)	7070 (2,9)	218 (11,5)	5802 (6,1)	158 (16,1)
Doença de refluxo gastroesofágico	42154 (11,6)	515 (17,5)	25129 (10,4)	293 (15,4)	16323 (17,1)	221 (22,5)
Doença cardiovascular	93443 (25,7)	1080 (36,7)	44393 (18,3)	507 (26,7)	48411 (50,9)	572 (58,2)

*Todos os doentes com SUEA incluíam 14 crianças com 5–11 anos e 43 doentes adolescentes com 12–17 anos.

†As percentagens do IMC e do estado de tabagismo foram calculadas para doentes com dados disponíveis. No geral, os doentes com dados em falta representaram 14% no caso do IMC e 2% no caso do estado do tabagismo. As categorias de IMC, determinadas a partir dos dados obtidos o mais próximo possível da data de referência, foram definidas da seguinte forma: peso a menos, $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; peso normal, $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ a $< 25 \text{ kg/m}^2$; peso a mais, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$; e obeso, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para doentes com idades ≥ 18 anos. (No caso das crianças, o IMC não foi calculado dado não estarem disponíveis, por motivos de privacidade, informações precisas sobre a idade nos meses necessários para calcular pontuações z do IMC.)

IMC, índice de massa corporal; SUEA, asma eosinofílica grave não controlada.

Os quadros 1 e 2 resumem os dados demográficos e características clínicas na linha basal para todas as idades combinadas (idades ≥ 5 anos) e para adultos (18–64 e ≥ 65 anos) na população com SUEA e na principal população do estudo. As medianas (IIQ) de ano de data de referência foram 2011 (2009–2013) na população com SUEA e 2011 (2008–2012) na população total. A maioria dos doentes com SUEA tinha uma idade ≥ 18 anos. Apenas 57 doentes (2%) tinham uma idade < 18 anos, incluindo 14 crianças que tinham 5–11 anos e 43 que tinham 12–17 anos (quadro suplementar S1 disponível [online](#)). No geral, a população com SUEA era mais velha do que a população do principal estudo – 983 (33%) e 95 189 (26%) tinham uma idade ≥ 65 anos, respetivamente – mas incluíam aproximadamente a mesma percentagem de doentes do sexo feminino (1952 (66%) e 233 210 (64%) doentes do sexo feminino, respetivamente) (quadro 1). Na data de referência, foram registadas contagens de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/\text{l}$ em 156 136 (43%) doentes, incluindo 91 865/233 210 (39%) doentes do sexo feminino e 64 271/130 348 (49%) doentes do sexo masculino (quadro 2).

Os 2940 doentes na população com SUEA e os doentes em cada uma das coortes de SUEA de adultos, comparativamente com os doentes na população principal do estudo, tinham uma menor probabilidade de terem um peso normal, uma maior probabilidade de serem obesos e uma maior probabilidade de terem comorbilidades registadas, com as maiores diferenças entre a população com SUEA e a população do principal estudo a verificarem-se na frequência registada de pólipos nasais, seguido de rinite não alérgica, sinusite crónica, doença de refluxo gastroesofágico, doença cardiovascular e evidências de atopia (eczema e rinite alérgica; consultar o quadro 1).

Os doentes com SUEA também tinham uma menor percentagem média do fluxo expiratório previsto (67% *versus* 77%) e, em média, uma muito maior carga de medicação para a asma do que os doentes na população principal do estudo (quadro 2). Quase todos os doentes com SUEA (2881 (98%)) estavam na

etapa 4 ou 5 das linhas de orientação GINA com base na prescrição de ICS antes da data de referência, enquanto cerca de um terço dos doentes (113 543 (31%)) na população principal estavam na etapa 4 ou 5. A mediana (IIQ) das exposições a doses de ICS durante o ano de linha basal nas populações com SUEA e principal foram de 1425 (1068–1967 $\mu\text{g}/\text{dia}$) e 329 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (132–658 $\mu\text{g}/\text{dia}$), respetivamente; e foram prescritos CO de manutenção a 488 (17%) e 10 522 (3%) doentes, respetivamente.

Os dados demográficos e características clínicas na linha basal de doentes com SUEA definida utilizando diferentes definições de alta contagem de eosinófilos no sangue encontram-se descritas no quadro suplementar S2 disponível [online](#). A prevalência de SUEA variou de 1,2% com uma contagem de eosinófilos $\geq 0,2 \times 10^9/\text{l}$ até 0,3% com uma contagem de eosinófilos $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Utilização de recursos de saúde e custos

A HCRU média e custos diretos relacionados com a asma em cada categoria relacionada com a HCRU foram 2,5 a 7,6 vezes mais elevados na coorte com SUEA do que na população principal do estudo com asma ativa, conforme resumido no quadro 3. O número médio de consultas de clínica geral foi de 2,7 na coorte com SUEA e de 1,4 na população principal, e o número médio de consultas da especialidade em hospitais foi de 0,30 *versus* 0,04, respetivamente. Durante o ano de evolução clínica, 627 dos 2940 doentes na coorte com SUEA (21,3%) sofreram dois ataques de asma, 387 (13,2%) e 393 (13,4%) sofreram três e quatro ou mais ataques, respetivamente. Os números correspondentes na população principal de 363 558 doentes com asma ativa foram 13 556 (3,7%), 5165 (1,4%) e 2987 (0,8%), respetivamente (quadro suplementar S3 disponível [online](#)).

Os custos relacionados com asma médios totais foram de 861 £ na coorte com SUEA *versus* 222 £ na população principal do estudo, resultando num rácio de custos de 3,9 (IC de 95%, 3,7 a 4,1). A HCRU relacionada com asma e rácios de custos associados dos doentes com SUEA aparentaram aumentar com

Quadro 2 Características clínicas e impacto da asma na população principal do estudo (incluindo doentes com SUEA) e na população com SUEA: coortes de todas as idades (≥ 5 anos) e de adultos

Variável	Todos os doentes (idade ≥ 5 anos)* Todas as idades (n = 363 558)	SUEA (n = 2940)	18-64 anos de idade Todos c/ 18-64 anos de idade (n = 242 714)	SUEA (n = 1900)	≥ 65 anos de idade Todos c/ idade ≥ 65 anos (n = 95 189)	SUEA (n = 983)
Contagem de eosinófilos no sangue, mediana (IIQ)	0,20 (0,11-0,35)	0,40 (0,30-0,60)	0,20 (0,12-0,34)	0,40 (0,30-0,60)	0,20 (0,10-0,30)	0,40 (0,30-0,55)
Contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$, n (%)	156136 (42,9)	2940 (100)	103298 (42,6)	1900 (100)	37629 (39,5)	983 (100)
Doentes do sexo feminino, n (% de doentes do sexo feminino)	91865 (39,4)	1952 (100)	63086 (39,8)	1269 (100)	22010 (35,5)	650 (100)
Doentes do sexo masculino, n (% de doentes do sexo masculino)	64271 (49,3)	988 (100)	40212 (47,8)	631 (100)	15619 (47,0)	333 (100)
PEF, % do previsto						
Dados disponíveis, n (%)	277334 (76,3)	2614 (88,9)	199539 (82,2)	1762 (92,7)	77795 (81,7)	852 (86,7)
Média (DP)	77,4 (17,4)	66,6 (18,6)	79,2 (16,7)	67,2 (18,5)	72,8 (18,4)	65,3 (18,8)
Dosagem de SABA diária média (μg /dia), n (%)†						
0	74637 (20,5)	610 (20,7)	46517 (19,2)	354 (18,6)	25475 (26,8)	250 (25,4)
1-200	148727 (40,9)	315 (10,7)	102914 (42,4)	180 (9,5)	31601 (33,2)	132 (13,4)
201-400	72073 (19,8)	504 (17,1)	47377 (19,5)	286 (15,1)	19035 (20,0)	211 (21,5)
>400	68121 (18,7)	1511 (51,4)	45906 (18,9)	1080 (56,8)	19078 (20,0)	390 (39,7)
Terapêutica para asma: Etapa GINA, n (%)‡						
Etapa 1	58159 (16,0)	0	43676 (18,0)	0	8723 (9,2)	0
Etapa 2	115346 (31,7)	0	77732 (32,0)	0	26297 (27,6)	0
Etapa 3	76510 (21,0)	59 (2,0)	49070 (20,2)	40 (2,1)	21874 (23,0)	17 (1,7)
Etapa 4	103019 (28,3)	2393 (81,4)	67661 (27,9)	1547 (81,4)	32511 (34,2)	798 (81,2)
Etapa 5	10524 (2,9)	488 (16,6)	4575 (1,9)	313 (16,5)	5784 (6,1)	168 (17,1)
ICS prescritos durante o ano de linha basal, n (%)	300920 (82,8)	2940 (100)	196640 (81,0)	1900 (100)	84615 (88,9)	983 (100)
Dosagem de ICS cumulativa (μg /dia), ano de linha basal, mediana (IIQ)†	329 (132-658)	1425 (1068-1967)	301 (110-656)	1421 (1068-1967)	460 (230-874)	1479 (1066-1967)
Última dosagem de ICS prescrita, por classificação GINA, n (%)‡						
Sem prescrição de ICS	62638 (17,2)	0	46074 (19,0)	0	10574 (11,1)	0
Baixa dosagem de ICS	159858 (44,0)	114 (3,9)	105503 (43,5)	75 (3,9)	39438 (41,4)	35 (3,6)
Dosagem média de ICS	107207 (29,5)	943 (32,1)	69839 (28,8)	569 (29,9)	33094 (34,8)	330 (33,6)
Alta dosagem de ICS	33855 (9,3)	1883 (64,0)	21298 (8,8)	1256 (66,1)	12083 (12,7)	618 (62,9)
≥ 1 prescrição durante a linha basal, n (%)						
Omalizumab	3 (0)	0 (0)	3 (0)	0	0	0
LTRA	21436 (5,9)	1001 (34,0)	14209 (5,9)	743 (39,1)	5092 (5,3)	216 (22,0)
Teofilina	6073 (1,7)	397 (13,5)	3333 (1,4)	276 (14,5)	2676 (2,8)	116 (11,8)
Cumulativo de ICS de alta dosagem, n (%)†	59953 (16,5)	2940 (100)	34463 (14,2)	1900 (100)	24327 (25,6)	983 (100)
Cumulativo de ICS de alta dosagem + LABA, n (%)†	46687 (12,8)	2940 (100)	27526 (11,3)	1900 (100)	18419 (19,3)	983 (100)
Cumulativo de ICS de alta dosagem + LABA durante 2 anos, n (%)†§	34898 (9,6)	2940 (100)	20336 (8,4)	1900 (100)	14128 (14,8)	983 (100)
CO de manutenção, n (%)¶	10522 (2,9)	488 (16,6)	4573 (1,9)	313 (16,5)	5784 (6,1)	168 (17,1)
Ataques de asma, média (DP)	0,31 (0,07)	2,89 (1,32)	0,30 (0,07)	2,93 (1,35)	0,36 (0,08)	2,80 (1,27)
Mediana (intervalo)	0 (0-15)	2 (2-14)	0 (0-15)	3 (2-14)	0 (0-14)	2 (2-13)
0 ataques, n (%)	288836 (79,4)	0	193674 (79,8)	0	73362 (77,1)	0
1 ataque, n (%)	50675 (13,9)	0	33621 (13,9)	0	14229 (14,9)	0
2-3 ataques, n (%)**	20793 (5,7)	2307 (78,5)	13415 (5,5)	1464 (77,1)	6434 (6,8)	800 (81,4)
≥ 4 ataques, n (%)**	3254 (0,9)	633 (21,5)	2004 (0,8)	436 (22,9)	1164 (1,2)	183 (18,6)
Controlo da asma no domínio do risco, n (%)	232944 (64,1)	244 (8,3)	157232 (64,8)	151 (7,9)	58070 (61,0)	90 (9,2)
Controlo da asma no geral, n (%)	1493349 (41,1)	77 (2,6)	100694 (41,5)	43 (2,3)	36490 (38,3)	33 (3,4)
Cumulativo de ICS de alta dosagem + LABA e ≥ 2 ataques, n (%)	8164 (2,2)	2940 (100)	5098 (2,1)	1900 (100)	2919 (3,1)	983 (100)
Cumulativo de ICS de alta dosagem + LABA e ≥ 4 ataques, n (%)	1569 (0,4)	633 (21,5)	1011 (0,4)	436 (22,9)	533 (0,6)	183 (18,6)

*Todos os doentes com SUEA incluíam 14 crianças com 5-11 anos e 43 doentes adolescentes com 12-17 anos.

†A exposição a SABA e a dosagens de ICS cumulativas durante o ano de linha basal foram calculadas como a média das prescrições registadas ao longo de 365 dias. A alta dosagem de ICS foi definida, utilizando uma dosagem equivalente de dipropionato de beclometasona (BDP) com clorofluorcarboneto (CFC), de acordo com as linhas de orientação britânicas para o tratamento da asma de 2014, como correspondendo a dosagem cumulativa equivalente de beclometasona $\geq 800 \mu g$ /dia para adultos e $\geq 400 \mu g$ /dia para crianças com 5-12 anos.²⁹

‡As etapas de tratamento GINA foram definidas utilizando a última dosagem de ICS prescrita antes da data de referência e aplicando definições de ICS de baixa dosagem, dosagem média e alta dosagem de acordo com as linhas de orientação GINA (informações mais detalhadas nos materiais suplementares disponíveis online).²

§Definição do estudo para asma grave, ou seja, cumulativo de ICS de alta dosagem + LABA durante a linha basal e o ano de evolução clínica.

¶CO de manutenção a determinada altura durante o ano de linha basal.

**A definição do estudo para asma inadequadamente controlada foi de 2 ou mais ataques durante o ano de linha basal.

GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, corticosteroides inalados; IIQ, intervalo interquartil; LABA, agonistas β_2 de ação prolongada; LTRA, antagonistas dos recetores dos leucotrienos; CO, corticosteroides orais; PEF, fluxo expiratório de pico; SABA, agonistas β_2 de curta ação; SUEA, asma eosinofílica grave não controlada.

o aumento das contagens de eosinófilos no sangue utilizadas para definir a SUEA, variando de 3,8 (IC de 95%, 3,7 a 4,0) para uma contagem de eosinófilos $\geq 0,2 \times 10^9/l$ até 4,2 (IC de 95%, 3,8 a 4,7) para uma contagem $\geq 0,5 \times 10^9/l$ (consultar quadro suplementar S4 disponível online).

Para os 10 552 doentes da população principal do estudo que receberam CO de manutenção durante o ano de linha basal, os custos médios totais, incluindo custos com medicação, foram de 552 £, resultando num rácio de custos de 2,5 (IC de 95%, 2,4 a 2,6) em relação a todos os doentes com asma (quadro 3).

Doentes de idade ≥ 40 anos com DPOC concomitante

Os dados demográficos e características clínicas na linha basal dos doentes com idade ≥ 40 anos com asma e DPOC concomi-

tante são descritos no quadro suplementar S5 disponível online. A percentagem destes doentes que tinha SUEA (contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$) foi maior do que na população principal do estudo (1596/37 703 ou 4,2% *versus* 0,8% (2940/363 558) na população principal) (quadro suplementar S1 disponível online).

A HCRU relacionada com asma e custos médios na população total de doentes com DPOC concomitante foram muito maiores do que os observados na população principal do estudo com asma mas sem DPOC concomitante (custos médios totais de 530 £ *versus* 222 £, respetivamente). Os doentes com SUEA e DPOC concomitante revelaram custos médios totais de 866 £. Assim, o rácio de custos para os doentes de idade ≥ 40 anos com SUEA e DPOC concomitante *versus* os doentes de idade ≥ 40

Quadro 3 HCRU relacionada com asma média, custos diretos associados (libras esterlinas, £, em 2015) e rácios de HCRU e custos durante o ano de evolução clínica para doentes com SUEA e doentes medicados com corticosteroides orais de manutenção comparativamente com todos os doentes com asma ativa (incluindo doentes com SUEA) na população geral do Reino Unido

	Todos os doentes (n = 363 558/146 485*)	SUEA (n = 2940/1206*)	Rácios de HCRU e custos (IC de 95%)†	≥ 1 CO de manutenção (n = 10 522/4140*)	Rácios de HCRU e custos (IC de 95%)†
Resultado de HCRU relacionada com asma					
Consulta de clínica geral‡					
Número	1,36 (1,57)	2,67 (2,80)	2,5 (2,4 a 2,6)	1,93 (2,43)	1,7 (1,7 a 1,8)
Custos	£30,8 (49,8)	£77,0 (107,5)		£53,2 (90,8)	
Custos, mediana (IIQ)	£14,5 (0,0-3,4)	£44,0 (14,5-101,7)	-	£28,9 (14,5-58,5)	-
Consulta da especialidade num hospital					
Número	0,04 (0,33)	0,30 (0,96)	6,8 (6,0 a 7,7)	0,31 (0,96)	5,7 (5,3 a 6,2)
Custos	£6,9 (52,2)	£46,7 (149,2)		£39,4 (138,6)	
Deslocação a SU relacionada com asma					
Número	0,01 (0,11)	0,04 (0,25)	4,1 (3,2 a 5,3)	0,03 (0,23)	3,4 (3,0 a 4,0)
Custos	£1,6 (18,8)	£6,6 (44,7)		£5,5 (38,2)	
Hospitalização*					
Número	0,01 (0,12)	0,05 (0,38)	7,6 (4,7 a 11,6)	0,04 (0,37)	6,7 (5,0 a 8,9)
Custos	£10,4 (194,7)	£78,7 (660,3)		£69,6 (653,5)	
Custos da medicação	£170,1 (218,2)	£645,4 (285,4)	3,8 (3,7 a 3,9)	£363,6 (338,6)	2,1 (2,1 a 2,2)
Custos, mediana (IIQ)	£87,8 (18,0-244,9)	£595,3 (451,8-760,5)	-	£285,2 (111,4-527,0)	-
Custos totais*	£222,0 (337,2)	£861,0 (811,9)	3,9 (3,7 a 4,1)	£552,1 (842,8)	2,5 (2,4 a 2,6)
Custos totais, mediana (IIQ)	£125,6 (43,1-297,9)	£707,0 (523,0-951,0)	-	£370,0 (159,6-689,7)	-

Salvo indicação em contrário, os valores correspondem à média (DP). As medianas (IIQ) que não estão incluídas no quadro foram todas de 0 (0-0).

*O segundo número de doentes nos cabeçalhos das colunas representa os doentes registados na *Clinical Practice Research Datalink* que estavam associados às *Hospital Episode Statistics* (HES), utilizados para determinar hospitalizações e custos associados, conforme tidos em conta nos custos totais. A coorte de SUEA com dados HES incluía 26 (2,2%) doentes com idade < 18 anos.

†IC de 95%, com base em 1000 réplicas *bootstrap*.

‡As consultas de clínica geral incluíam consultas de cuidados primários e consultas com enfermeiros especialistas em asma.

SU, serviços de urgências; HCRU, utilização de recursos de saúde; CO, corticosteroides orais; SUEA, asma eosinofílica grave não controlada.

anos com asma e DPOC concomitante foi de 1,6 (IC de 95%, 1,6 a 1,7) (quadro suplementar S6 disponível [online](#)).

Discussão

Identificámos um total de 2940 doentes, representando < 1% dos doentes numa população asmática geral no Reino Unido sem DPOC concomitante, como tendo SUEA, a qual definimos como, pelo menos, dois ataques de asma no ano anterior a uma contagem de eosinófilos no sangue registada ($\geq 0,3 \times 10^9/l$) enquanto recebiam tratamento com ICS de alta dosagem mais LABA durante os 2 anos consecutivos de controlo da contagem de eosinófilos. Sessenta e seis por cento dos doentes com SUEA eram mulheres. Estas eram mais velhas em média (56 *versus* 49 anos) e tinham comorbilidades mais frequentes do que outros doentes com asma. Além disso, os indivíduos com SUEA tinham um maior impacto da doença relacionada com a asma, consultando os respetivos médicos de clínica geral devido à asma com uma frequência duas vezes superior e comparecendo a consultas da especialidade em hospitais com uma frequência sete vezes superior do que a população asmática geral. Durante o ano de evolução clínica após a contagem de eosinófilos, estes doentes apresentaram uma HCRU relacionada com a asma e custos diretos associados substancialmente maiores do que os verificados na população principal do estudo de doentes com asma ativa.

Os custos associados à HCRU no Reino Unido são relativamente inferiores aos verificados em alguns outros países. Por conseguinte, a diferença absoluta em termos de custos totais entre doentes com SUEA e todos os doentes com asma pode ser maior em países com sistemas de cuidados de saúde mais dispendiosos, como os EUA.³⁵ Num estudo recente realizado nos EUA, a média total de custos relacionados com asma anuais com 101 doentes com asma grave e inadequadamente controlada e contagens de eosinófilos $\geq 0,3 \times 10^9/l$ foi de \$3030 dos EUA (dólares dos EUA de 2013), aproximadamente quatro vezes maior do que os custos análogos verificados no nosso estudo.³⁶ Verificámos que a medicação para a asma representa aproximadamente 75% dos custos médios totais incorridos pelos doentes da população com SUEA e da população asmática geral, representando assim a maior categoria de custos relacionados com a

asma neste estudo, tal como verificado noutros estudos de asma grave inadequadamente controlada realizados nos EUA e no Reino Unido.^{4, 5, 36} Uma revisão sistemática de 2009 de 68 estudos que avaliaram o impacto económico da asma identificou a medicação ou a hospitalização, consoante o estudo, como sendo o principal causador de custos diretos relacionados com asma.⁶

Observámos um maior impacto da doença relacionado com a asma também no subgrupo de doentes com DPOC concomitante e altas contagens de eosinófilos no sangue, tal como relatado por outros.³⁷ A média total de custos relacionados com asma foi semelhante nas duas populações com SUEA (doentes com e sem DPOC concomitante, 865 £ e 861 £, respetivamente). No entanto, o rácio de custos para os doentes com SUEA e DPOC concomitante foi apenas de 1,6 devido aos maiores custos médios totais (530 £) para todos os doentes com DPOC concomitante, provavelmente porque esses doentes eram mais velhos (todos com idades ≥ 40 anos) e tinham comorbilidades mais frequentes. Outros verificaram que os custos com cuidados de saúde relacionados com a asma associados a doentes com asma e DPOC concomitante são quase o dobro dos custos associados a doentes emparelhados com asma mas sem DPOC.³⁸

O subgrupo de doentes medicados com CO de manutenção apresentou custos totais médios 2,5 vezes maiores do que os observados na população principal do estudo. As mais-valias deste estudo incluem a grande população asmática geral (> 350 000 doentes com asma ativa) e a utilização de bases de dados bem mantidas de registos clínicos eletrónicos que são utilizadas frequentemente para investigação observacional. Examinámos 1 ano de linha basal, um intervalo padrão utilizado para caracterizar clinicamente doentes, seguido de 1 ano de evolução clínica completo para ter em conta a variação sazonal dos sintomas de asma e considerámos um intervalo mínimo para seguimento, tal como utilizado em estudos observacionais anteriores.^{11-13, 35-39} Mais de 99% dos doentes em ambas as populações, população principal e população com SUEA, tinham datas de referência posteriores a 1999, o ano em que a primeira combinação de dose fixa de ICS/LABA foi introduzida no Reino Unido. Além disso, 91% dos doentes na população principal do estudo (e 94% na população com SUEA) tinham datas de referência

em 2005 ou posteriores; por conseguinte, a maioria das datas eram posteriores a 2004 e, assim, posteriores à introdução em 1 de abril de 2004 do *Quality Outcomes Framework* (QOF) no Reino Unido, que estabelecia incentivos para um melhor registo de dados em consultórios de clínica geral.²⁸ De facto, o estado de tabagismo, por exemplo, estava registado em todos menos em 2% dos doentes. Apesar de tudo, as informações sobre espirometria eram limitadas, especialmente no que respeita à reversibilidade dos broncodilatadores, a qual estava disponível apenas em cerca de 1% dos doentes. Os conjuntos de dados representam informações recolhidas para utilização clínica de rotina, e não especificamente para fins de investigação. Além disso, os relatórios de registos hospitalares e a referência para pneumologistas, além das contagens de eosinófilos determinadas em hospitais ou SU, podem não ter sido consistentemente incorporados nos registos de clínica geral dos doentes. Por este motivo, limitámos o cálculo de hospitalizações e custos associados ao subconjunto de doentes registados na CPRD que também estavam incluídos no conjunto de dados HES.

A nossa escolha de uma contagem de eosinófilos no sangue $\geq 0,3 \times 10^9/l$ como definição primária de alta contagem de eosinófilos no sangue está em consonância com relatos anteriores que verificaram que os limites de $0,27 \times 10^9/l$ e $0,26 \times 10^9/l$ são os ideais para prever eosinofilia na expetoração $\geq 3\%$.^{9,10,31} A nossa definição de ICS de alta dosagem utilizada na definição de SUEA foi inferior à que é definida com alta dosagem nas linhas de orientação ERS/ATS que definem asma grave (ou seja, DPB $\geq 2000 \mu g/dia$ para adultos e $\geq 800 \mu g/dia$ para crianças).⁸ No entanto, as dosagens de ICS diárias médias durante o ano de linha basal e durante o ano de evolução clínica foram calculadas utilizando a média das prescrições ao longo de 365 dias (em vez de uma única dose prescrita) e, por conseguinte, representam a exposição a ICS total durante o ano.

Trabalhar retrospectivamente a partir de bases de dados, limitou a nossa capacidade para separar a asma grave resistente a tratamento (refratária) (ou seja, asma que permanece não controlada apesar de terapêutica de acordo com as etapas 4/5 das linhas de orientação GINA) da asma difícil de controlar (ou seja, asma não controlada em resultado de fraca adesão; má técnica de inalação ou comorbilidades tratáveis, por exemplo).⁸ Além disso, a nossa definição de controlo da asma foi limitada a itens registados na base de dados que refletiam controlo da asma ou ausência do mesmo, como prescrição aguda de CO; não nos foi possível avaliar sintomas de asma.

Incluimos doentes com SUEA na população principal do estudo sem DPOC concomitante (assim como na população total com DPOC concomitante) porque o nosso objetivo era relatar custos associados à população asmática geral, a qual, por definição, também inclui doentes com SUEA. Consequentemente, as coortes do estudo principal e de SUEA não eram mutuamente exclusivas, o que causou uma ligeira subestimativa da diferença entre coortes. Em cálculos *post hoc*, os custos totais médios associados à população principal do estudo excluindo os doentes com SUEA foram de 216,7 £ (*versus* 222,0 £ ao incluir doentes com SUEA), resultando num rácio de custos de 4,0, uma diferença de apenas 0,1 *versus* o nosso rácio relatado de 3,9.

A nossa população asmática geral pode não ser completamente representativa de todos os doentes com asma ativa, pois incluimos apenas doentes que tinham uma contagem de eosinófilos registada, o que limita a possibilidade de generalização dos nossos achados. Normalmente, as contagens de eosinófilos são realizadas por alguma razão, por exemplo, por um motivo de saúde que pode não estar relacionado com asma. De facto, estudos anteriores relataram que os doentes com asma e contagens de eosinófilos registadas tendem a ser mais velhos, mais frequentemente do sexo feminino e a ter um maior ónus relacionado com a asma do que a população asmática geral.^{12,13}

Por último, existem várias limitações associadas ao facto de se trabalhar retrospectivamente a partir de bases de dados. Dado termos limitado as nossas análises à HCRU com um código primário de asma, é possível que não tenham sido capturados todos os custos diretos relacionados com asma. Algumas consultas devido a condições ocorridas em resultado de tratamentos para a asma, por exemplo, morbidade induzida por esteroides, ou consultas não relacionadas primariamente com asma que envolveram discussão e tratamento de asma, podem não ter sido codificadas como estando relacionadas com asma. Além do mais, ao atribuir custos, e embora a maioria das revisões de asma anuais no Reino Unido sejam realizadas por enfermeiros,⁴⁰ não nos é possível ter a certeza de que todas as revisões de asma foram, de facto, realizadas por enfermeiros e que todas as outras consultas foram realizadas por médicos de cuidados primários. Adicionalmente, não nos foi possível avaliar custos indiretos, tais como faltas escolares e perdas salariais,⁶ pois estes dados não são incluídos nos registos clínicos dos doentes.

De referir que os doentes com SUEA sofreram menos ataques no ano de evolução clínica comparativamente com o ano de linha basal (48% *versus* 100% com dois ou mais ataques). Esta diferença poderá ser explicada por regressão para a média.⁴¹ Em alternativa, no caso de alguns doentes, talvez a sua asma fosse mais agressivamente ou apropriadamente tratada durante o ano de evolução clínica, ou a história natural de asma grave pudesse incluir a transição para asma menos grave ao longo do tempo.⁴²

Em conclusão, verificámos que 0,8% dos doentes numa população asmática geral no Reino Unido têm SUEA, e 4,2% dos doentes com asma e DPOC concomitante têm SUEA, definida como correspondendo a dois ou mais ataques de asma no ano anterior a uma alta contagem de eosinófilos no sangue ($\geq 0,3 \times 10^9/l$) registada e enquanto sob tratamento durante 2 anos com ICS de alta dosagem mais LABA. Os indivíduos que têm SUEA apesar de tratamento com terapêutica combinada de ICS de alta dosagem e LABA, representam uma HCRU relacionada com asma e custos diretos associados substancialmente mais elevados do que a média dos doentes com asma.

Agradecimentos Os autores agradecem a Derek Skinner (Cambridge Research Support Ltd, Oakington, Cambridge, Reino Unido) pela assistência na extração de dados.

Contribuições MK, TNT, SG, DG e DPB: participaram na concepção e delineamento do estudo. MK e DBP: participaram na aquisição e análise dos dados. EVH: desenvolveu o primeiro rascunho do manuscrito. Todos os autores: participaram na interpretação dos dados, revisão do manuscrito e aprovação para envio.

Financiamento Este estudo foi financiado pela AstraZeneca. Todos os autores, incluindo funcionários do patrocinador, participaram do desenvolvimento do manuscrito e tiveram acesso a dados do estudo.

Conflitos de interesses MK é um funcionário do Observational and Pragmatic Research Institute Pte Ltd (OPRI), que realizou este estudo com financiamento da AstraZeneca e que conduziu pesquisas pagas em doenças respiratórias em nome das seguintes organizações: Aerocrine, AKL Research and Development Ltd, Boehringer Ingelheim, British Lung Foundation, Chiesi, Mylan, Mundipharma, Napp, Novartis, Pfizer, Grupo de Eficácia Respiratória, Takeda, Teva Pharmaceuticals, Theravance, Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido e Zentiva. TNT SG e DG são funcionários da AstraZeneca. A JBS é consultora da OPRI e tem recebido doações de empresas farmacêuticas da GSK em 2011 e da Chiesi em 2012 via CIMERA a sua antiga instituição de origem, e em 2014 e 2015 da Linde via Hospital Universitário de La Princesa; A JBS participou de atividades de negociação, comitês consultivos e consultorias durante o período 2011-2016 patrocinado por: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, ERS, GEBRO, Grifols, GSK, Linde, Lipopharma, Mundipharma, Novartis, Pfizer, RiRL, Rovi, SEPAR, Takeda e Teva. EVH é consultor da OPRI e recebeu honorários pela assistência médica por escrito da Merck A DBP tem associação com a Aerocrine, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Mylan, Mundipharma, Napp, Novartis e Teva Pharmaceuticals; acordos de consultoria com a Almirall, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Mylan, Mundipharma, Napp, Novartis, Pfizer, Teva Farmacêutica e Theravance; subvenções e financiamento irrestrito para o investigador, estudos (realizados por meio de Pesquisa Observacional e Pragmática Institute Pte Ltd) da Aerocrine, AKL Research and Development Ltd., AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Fundação Britânica do Pulmão, Chiesi, Mylan, Mundipharma, Napp, Novartis, Pfizer, Grupo de Eficácia Respiratória, Teva Pharmaceuticals, Theravance, Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, Zentiva; pagamento por palestras da Almirall, da AstraZeneca, da Boehringer Ingelheim, da Chiesi, da Cipla, da GlaxoSmithKline, Kyorin, Mylan, Merck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Skyepharma e Teva Farmacêutica; pagamento pela preparação do manuscrito da Mundipharma e Teva Pharmaceuticals; pagamento pelo desenvolvimento de materiais educativos Mundipharma e Novartis; pagamento de despesas de viagem/acomodação / reunião de Aerocrine, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Mundipharma, Napp, Novartis e Teva Pharmaceuticals; financiamento para inscrição de pacientes ou conclusão de pesquisa da Chiesi, Novartis, Teva Pharmaceuticals e Zentiva; opções de stock/stock de AKL Research and Development Ltd, que produz produtos fitofarmacêuticos; possui 74% da empresa social Optimum Patient Care Ltd (Austrália, Singapura e Reino Unido) e 74% do Instituto de Pesquisa Observacional e Pragmática Pte Ltd (Singapura); e é revisor de pares para Comitês de Concessão da Avaliação de Eficácia e Mecanismo do Programa e Avaliação de Tecnologia em Saúde.

Aprovação ética Comitê Consultivo Científico Independente da CPRD aprovou o uso do GPRD (número de registo do ISAC, 15_141) e o OPCR foi aprovado pela Health Research Authority do UK NHS para uso em pesquisa clínica (REC referência: 15 / EM / 0150).

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

Open Access Este é um artigo Open Access, distribuído ao abrigo da licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), a qual permite que terceiros o distribuam, reformulem, adaptem e usem este trabalho

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

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

REFERÊNCIAS

- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
- Global Initiative for Asthma (GINA). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/> (accessed 11 Jul 2017).
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
- Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:120-9.
- O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2015;70:376-8.
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.
- Heaney LG, Brightling CE, Menzies-Gow A, et al. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010;65:787-94.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/AT S guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115-20.
- Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1137-45.
- Tran TN, Khatri DB, Ke X, et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:19-24.
- Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:741-50.
- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849-58.
- Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302-13.
- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, et al. Identifying risk of future asthma attacks using UK medical record data: a respiratory effectiveness group initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1015-24.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:671-9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71:339-46.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
- Firoozi F, Lemièrre C, Beauchesne MF, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007;62:581-7.
- Clinical Practice Research Datalink. <http://www.cprd.com/home/> (accessed 11 Jul 2017).
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. The Clinical Practice Research Datalink. <http://www.bu.edu/bcdsp/gprd/> (accessed 11 Jul 2017). <http://optimumpatientcare.org/opcrd/> (accessed 11 Jul 2017).
- Optimum Patient Care Research Database (OPCRD). <http://optimumpatientcare.org/database-overview/> (accessed 8 Sep 2017).
- UK National Health Service. Hospital Episode Statistics (HES). <http://content.digital.nhs.uk/hes/> (accessed 11 Jul 2017).
- Roche N, Reddel H, Martin R, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(Suppl 2):S99-104.
- UK National Health Service. Quality and Outcomes Framework (QOF). <http://www.hscic.gov.uk/qof/> (accessed 11 Jul 2017).
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2014. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btsgn-asthma-guideline-2014/> (accessed 11 Jul 2017).
- 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.
- Arron JR, Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? *Thorax* 2015;70:105-7.
- Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR) Network. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/cheers/> (accessed 11 Jul 2017).
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ* 2013;346:f1049.
- Drummond MR, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313:275-83.
- Martin RJ, Price D, Roche N, et al. Cost-effectiveness of initiating extrafine- or standard size-particle inhaled corticosteroid for asthma in two health-care systems: a retrospective matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14081.
- Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, et al. Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:144-53.
- Zeiger RS, Schatz M, Li Q, et al. Characteristics and outcomes of HEDIS-defined asthma patients with COPD diagnostic coding. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:273-83.
- Gerhardsson de Verdier M, Andersson M, Kern DM, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: doubled costs compared with patients with asthma alone. *Value Health* 2015;18:759-66.
- Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
- NHS National Services Scotland, Information Services Division. Health conditions general practice: Asthma. <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/General-Practice/GP-consultations/Health-Conditions/Asthma/index.asp> (accessed 29 Jul 2017).
- Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005;34:215-20.
- Chen W, Marra CA, Lynd LD, et al. The natural history of severe asthma and influences of early risk factors: a population-based cohort study. *Thorax* 2016;71:267-75.



NOVA FORMULAÇÃO COM EFEITO PÓS-MUCOATIVO SUSTENTADO⁽¹⁾



1

SAQUETA
DIA*

NA
SEM
SÓDIO

SEM
LACTOSE

SEM
AÇÚCAR

SABORA
LARANJA

40 saquetas



GRUPO ITALFARMACO

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

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

⁽¹⁾ P.C. Braga et al. Long-Lasting Effects on Rheology and Clearance of Bronchial Mucus after Short-Term Administration of High Doses of Carbocysteine-Lysine to Patients with Chronic Bronchitis, *Respiration* 1990;55:353-358.

*Posologia de adultos e adolescentes

AO ENCONTRO
DAS NECESSIDADES
DOS DOENTES CRÓNICOS

Risco de exacerbação e caracterização da população asmática do Reino Unido, desde os lactentes até aos idosos

Chloe I Bloom,¹ Francis Nissen,² Ian J Douglas,² Liam Smeeth,² Paul Cullinan,¹ Jennifer K Quint¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210650>).

¹Department of Respiratory Epidemiology, Occupational Medicine and Public Health, NHLI, Imperial College London, London, UK

²Department of Noncommunicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Correspondência para

Dr Chloe I Bloom, Department of Respiratory Epidemiology, Occupational Medicine and Public Health, NHLI, Imperial College London, London SW7 2AZ, UK; chloe.bloom06@imperial.ac.uk

Recebido a 15 de junho de 2017
Revisto a 14 de setembro de 2017

Aceite a 9 de outubro de 2017
Publicado primeiro online a 26 de outubro de 2017

► <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211148>

RESUMO

Contexto Poucos estudos examinaram as características de uma população asmática geral; a maioria debruçou-se sobre doentes com casos mais graves ou exacerbações graves.

Métodos Este estudo de coortes baseado na população, de abril de 2007 a setembro de 2015, utilizou registos eletrónicos de cuidados de saúde primários e secundários associados entre si (*Clinical Practice Research Datalink, Hospital Episode Statistics*).

Foram descritas as características de quatro coortes etárias: «menos de 5 anos», «dos 5 aos 17 anos», «dos 18 aos 54 anos» e «mais de 55 anos». Os fatores de risco de exacerbação, incluindo a gravidade da asma (avaliada utilizando a abordagem por etapas da British Thoracic Society (BTS) (Sociedade Torácica Britânica), foram avaliados utilizando regressão de Poisson.

Resultados Foram elegíveis 424 326 doentes com asma atual (n, seguimento mediano: «menos de 5 anos» = 17 320, 1 ano; «dos 5 aos 17 anos» = 82 707, 3,3 anos; «dos 18 aos 54 anos» = 210 724, 4 anos; «mais de 55 anos» = 113 575, 5,1 anos). Mais de 60% da população total do estudo tinha asma ligeira (etapa 1/2 da BTS). Verificaram-se diferenças entre as características das coortes, incluindo por sexo, gravidade da doença e padrão de exacerbação. A taxa de exacerbações foi mais elevada na coorte mais idosa e mais baixa na coorte «dos 5 aos 17 anos» (taxa por 10 pessoas-anos (IC de 95%), «menos de 5 anos» = 4,27 (4,18 a 4,38), «dos 5 aos 17 anos» = 1,48 (1,47 a 1,50), «dos 18 aos 54 anos» = 3,22 (3,21 a 3,24), «mais de 55 anos» = 9,40 (9,37 a 9,42)). Em todas as coortes, as taxas de exacerbação aumentaram com o aumento da gravidade da asma, após ajuste para confundidores, incluindo sexo, estatuto socioeconómico, tabagismo, índice de massa corporal, atopia, rinite, refluxo gastroesofágico, ansiedade, depressão e DPOC.

Conclusão A maioria dos doentes com asma, no Reino Unido, tinha asma ligeira e não sofreu uma exacerbação durante o seguimento. Os doentes de idade ≥ 55 anos tinham a menor percentagem de casos de asma ligeira e a maior taxa de exacerbações; o oposto verificou-se nos doentes dos 5 aos 18 anos.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença comum e a sua prevalência vitalícia no Reino Unido continua a aumentar.¹ A nível internacional, o Reino Unido é um dos países com maiores taxas de prevalência e mortalidade na Europa.^{2,3} A asma acarreta encargos significativos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) britânico, em todas as faixas etárias, com

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Quais são as características da população asmática geral do Reino Unido, incluindo todos os fenótipos e idades, e de que forma é que estão associados ao risco de uma exacerbação?

Que conclusão foi alcançada?

► Foram encontradas muitas diferenças em termos de dados demográficos, características clínicas e taxas de exacerbação entre as quatro gerações de doentes com asma; a coorte dos mais idosos (idade ≥ 55 anos), seguida da coorte dos mais jovens (idade < 5 anos), revelou a asma mais grave com as taxas de exacerbação mais elevadas.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta é a primeira descrição da população asmática geral do Reino Unido e inclui todos os doentes com asma atual, desde lactentes a idosos.

5,4 milhões de pessoas a receberem tratamento e cerca de 65 000 internamentos hospitalares todos os anos.⁴ Adicionalmente, tem um impacto social significativo, incluindo absentismo no laboral e escolar.

A maioria dos doentes asmáticos não requer intervenção de cuidados secundários, mas pouco se sabe sobre a caracterização das populações asmáticas do Reino Unido. Até à data, os estudos epidemiológicos têm-se centrado em doentes com doença mais grave, fenótipos distintos ou têm separado os doentes com aparecimento da asma na infância dos doentes com aparecimento da asma na idade adulta. Adicionalmente, a maioria dos relatórios publicados sobre exacerbações tem analisado apenas internamentos hospitalares ou casos atendidos nos serviços de urgência (SU). Presentemente, não dispomos de um conhecimento abrangente sobre a população asmática geral do Reino Unido; este é necessário para nos ajudar a compreender a história natural da asma e a orientar medidas de saúde pública ao nível da população.

Mais de 98% dos cidadãos do Reino Unido estão registados junto de um médico de clínica geral (CG).⁵ A maioria dos doentes asmáticos consulta primeiro o seu médico de CG, que estabelece o diagnóstico com base nos sintomas respiratórios, sinais e resultados de testes. Em

Para citar: Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, et al. Thorax 2018;73:313–320.

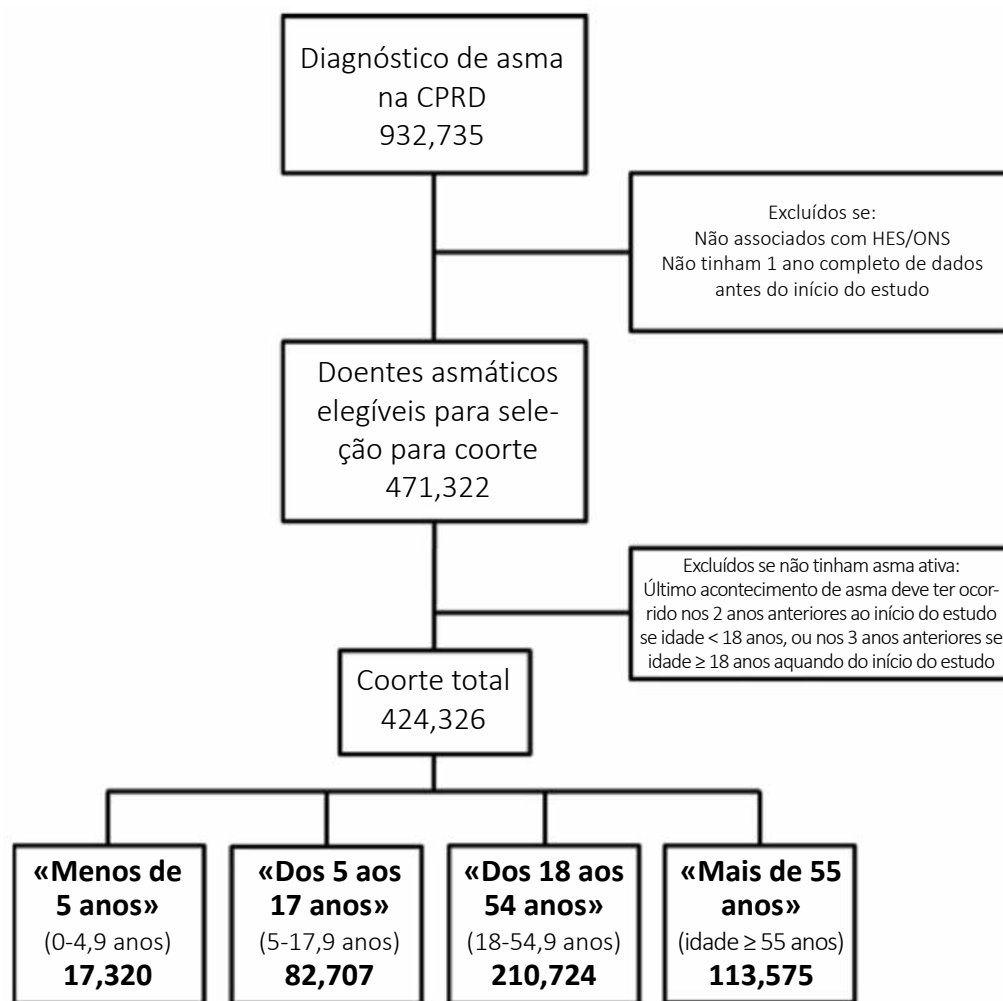


Figura 1 Fluxograma apresentando os critérios de elegibilidade e números de doentes. CPRD, *Clinical Practice Research Datalink* (Rede de Dados de Investigação na Prática Clínica); HES, *Hospital Episode Statistics* (Estatísticas de Episódios Hospitalares); ONS, *Office of National Statistics* (Gabinete de Estatísticas Nacionais do Reino Unido).

doentes com evidências insuficientes, como as crianças com menos de 5 anos de idade que não podem realizar testes de espirometria, pode ser defendido um período de espera vigilante ou de tratamento monitorizado. Os registos eletrónicos de saúde dos cuidados primários, criados pelos consultórios de clínica geral, reúnem estas informações e uma quantidade enorme de outras informações clínicas e demográficas num registo longitudinal.

Utilizámos os registos eletrónicos de cuidados de saúde nacionais para descrever, pela primeira vez, a população asmática do Reino Unido, expondo as diferenças e similaridades que existem entre as gerações, utilizando quatro coortes etárias consecutivas, entre a infância e a terceira idade. Avaliámos vários fatores que podem estar associados a um risco acrescido de uma exacerbação.

MÉTODOS

Fonte dos dados

A *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) incluía 674 consultórios de CG e uma cobertura atual de mais de 11,3 milhões de doentes, que representam a população do Reino Unido no respeitante a idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e origem étnica.⁶ Cerca de 60% dos consultórios de CG registados na CPRD tem ligação, ao nível dos doentes, com dados das *Hospital Episode Statistics* (Estatísticas de Episódios Hospitalares) (recolhidos quando os doentes são atendidos num hospital do SNS britânico), do *Index of Multiple Deprivation* (IMD) (Índice de Múltipla Carência) e dados de mortalidade do *Office of National Statistics*.

Desenho e população do estudo

Realizámos um estudo de coortes, aberto, abrangendo toda a população. A população do estudo consistiu em doentes registados em consultórios associados à CPRD com códigos READ (um sistema de terminologia clínica) validados, indicando asma prevalente ou ocasional.⁷ Os doentes eram elegíveis se tivesse sido registado um código de asma num período ≤ 2 anos antes da inclusão no estudo e idade < 18 anos, ou num período ≤ 3 anos e idade ≥ 18 anos (figura 1).

Os doentes entraram no estudo, o mais tardar, na data do respetivo diagnóstico de asma, na data em que o consultório começou a registar dados de qualidade para investigação ou em 1 de abril de 2007. O seguimento dos doentes foi censurado a 30 de setembro de 2015, aquando do óbito, aquando da transferência para fora do consultório registado na CPRD, aquando da data de fim da associação de dados ou aquando da última data de recolha de dados pelo consultório, consoante o que tivesse ocorrido primeiro. A idade dos doentes aquando da inclusão no estudo ditou a coorte na qual foram incluídos. As faixas etárias basearam-se nas distinções etárias utilizadas nas linhas de orientação para o tratamento da asma da British Thoracic Society (BTS)⁸: as crianças com menos de 5 anos de idade, com 5-12 anos e os adolescentes foram combinados na coorte «dos 5 aos 17 anos» e a coorte de adultos foi dividida em duas coortes devido aos possíveis efeitos confundidores da DPOC depois dos 55 anos de idade.

Resultados e variáveis

O resultado principal foi a exacerbação da asma. Uma exacerbação foi definida como correspondendo a uma dose ≤ 300 mg

de corticosteroides orais (CO) (não prescrita durante um acompanhamento anual da doença), uma deslocação a um SU ou um internamento hospitalar. Foi utilizado um *cute-off* ≤ 150 mg de CO para crianças de idade < 5 anos. As exacerbações registadas no prazo de 14 dias após a referência 1, foram consideradas parte da mesma exacerbação.

O grau de cuidados de cada exacerbação foi documentado como correspondendo ao grau mais elevado utilizado por episódio. As infeções ocasionais das vias aéreas inferiores tratadas com antibióticos (Ax-VAI) também foram avaliadas identificando códigos READ específicos (disponíveis mediante pedido), com prescrição no mesmo dia de antibióticos apropriados.

O IMC foi medido utilizando kg/m^2 (em crianças de idade < 5 anos foram utilizados *scores z*). Antecedentes de atopia, rinite, refluxo gastroesofágico (refluxo), ansiedade e depressão foram registados utilizando códigos READ apropriados (disponíveis mediante pedido). A DPOC foi classificada por códigos READ, historial de tabagismo e idade > 35 anos.⁹ A abordagem por etapas da BTS (incorporando classe e dose do inalador), constitui um método baseado em evidências, que permite avaliar a gravidade da asma.⁸ Utilizando as linhas de orientação de 2016, os doentes foram classificados em função da respetiva etapa BTS mais elevada (asma mais grave), utilizando todos os medicamentos prescritos durante o ano anterior à respetiva data de início do estudo. A etapa 6 corresponde ao uso «contínuo ou frequente» de CO, que definimos como correspondendo a um número ≥ 6 prescrições anuais de CO, que tinham de ter ocorrido em ≥ 2 trimestres anuais (um trimestre anual correspondia a 3 meses consecutivos). Cerca de 20% das prescrições de corticosteroides inalados (CI), não tinha registada uma dose precisa. Utilizando as linhas de orientação da BTS e o tipo de dispositivo e dosagem prescrita dos CI, os níveis de dose dos CI foram introduzidos com boa precisão.

Análise estatística

As características no início do estudo foram tabeladas para cada coorte. De modo a ter em conta exacerbações múltiplas, foi utilizado um modelo de regressão de Poisson, de medidas repetidas, para calcular rácios de taxas brutas de exacerbações. Este modelo também foi utilizado para determinar as taxas relativas de exacerbações por etapa da BTS, ajustando para: sexo, idade, IMD (índice socioeconómico, em que 1 corresponde ao menor grau de carência), IMC, estado de tabagismo, atopia, rinite, refluxo, ansiedade, depressão e estado de DPOC. Nos casos em que faltavam $> 20\%$ dos dados, a variável foi excluída do modelo de regressão. Os dados também foram modelados utilizando regressão de Poisson e o tempo decorrido até à primeira exacerbação durante o seguimento do estudo; os resultados foram apresentados por gráficos de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Características dos doentes

Na população total do estudo, existiam 424 326 doentes com asma atual. O número de doentes e o seguimento variaram entre coortes. O menor número e o seguimento mais curto verificaram-se na coorte «menos de 5 anos» e o maior número, com um seguimento mais longo, foi na coorte «dos 18 aos 54 anos» («menos de 5 anos» $n = 17\ 320$, IIQ 0,5-1,8 anos; «dos 5 aos 17 anos» $n = 82\ 707$, IIQ 1,4-5,8; «dos 18 aos 54 anos» $n = 210\ 724$, IIQ 1,7-6,9 anos; «mais de 55 anos» $n = 113\ 575$, IIQ 2,4-7,6) (quadro 1).

A prevalência do sexo feminino aumentou com o aumento da idade nas coortes, tornando-se o sexo dominante a partir dos 18 anos (quadro 1). Mais de 70% dos doentes na coorte «menos de 5 anos» tinha entre 3 e 5 anos (quadro 1). Na coorte «mais de 55 anos», os números de doentes eram inversamente proporcionais ao grupo etário. A maior percentagem de fumadores

verificou-se na coorte «dos 18 aos 54 anos» (fuma atualmente: 25,9%) e a de ex-fumadores verificou-se na coorte «mais de 55 anos» (ex-fumador: 49,2%) (quadro 1). O IMC era predominantemente normal ou inferior ao normal na coorte etária < 18 anos, mas normal ou superior ao normal na coorte etária ≥ 18 anos (quadro 1).

Considerando a coorte total como um todo (todas as idades), 35% (149 338) dos doentes não utilizava regularmente medicação para a asma e 27% (112 937) utilizava CI na dose mais baixa apropriada para a respetiva idade. A percentagem de cada etapa da BTS variou em cada coorte (quadro 1 e figura 2). Cerca de 70% dos doentes de idade < 55 anos estava na etapa 1 ou 2 da BTS e apenas na coorte «menos de 5 anos» existiam mais doentes na etapa 2 da BTS do que na etapa 1 (quadro 1). A coorte «mais de 55 anos» tinha a menor percentagem de doentes na etapa 1 ou 2 da BTS (44%). Todas as coortes tinham uma percentagem muito baixa de doentes na etapa 6 da BTS ($< 2\%$).

A percentagem de doentes com atopia era mais elevada nas duas coortes mais jovens (idade < 18 anos) (quadro 1). A percentagem de doentes com rinite, refluxo, ansiedade ou depressão era mais elevada nas duas coortes mais velhas (idade ≥ 18 anos) (quadro 2). Pouco menos de um quarto dos doentes de idade ≥ 55 anos tinha um diagnóstico coexistente de DPOC (quadro 1). Destes, 66% tinha um diagnóstico de DPOC após o respetivo diagnóstico de asma.

Características das exacerbações

A taxa de exacerbações era mais elevada no grupo etário mais velho, seguido pelo grupo etário mais jovem, e mais baixa na coorte «dos 5 aos 17 anos» (exacerbações por 10 pessoas-anos: «mais de 55 anos» = 9,4 (IC de 95%, 9,37 a 9,42), «menos de 5 anos» = 4,27 (IC de 95%, 4,18 a 4,38), «dos 18 aos 54 anos» = 3,22 (IC de 95%, 3,21 a 3,24), «dos 5 aos 17 anos» = 1,48 (IC de 95%, 1,47 a 1,5)) (quadro 2). Nos doentes que sofreram exacerbações, a maioria teve ≤ 1 exacerbação por ano, nas coortes com idades ≥ 5 anos (frequência anual ≤ 1 /ano: «dos 5 aos 17 anos» = 86,9%; «dos 18 aos 54 anos» = 81,3%; «mais de 55 anos» = 65%). O oposto verificou-se na coorte «menos de 5 anos», na qual pouco mais de metade dos doentes sofreu > 1 exacerbação por ano (54,7%) (quadro 2 e figura 3). Cerca de 85% das exacerbações em cada coorte não exigiu hospitalização de um dia para o outro («menos de 5 anos» = 85,6%, «dos 5 aos 17 anos» = 85,2%, «dos 18 aos 54 anos» = 83,1%, «mais de 55 anos» = 88,7%). Para todos os doentes, o nível máximo de cuidados recebidos correspondeu, provavelmente, a consultas com os respetivos médicos de CG. A coorte etária mais velha tinha uma menor percentagem de casos de exacerbação hospitalizados, mas a maior percentagem de mortes devidas a asma (quadro 2).

A taxa de Ax-VAI foi muito menor do que a taxa de exacerbações. A maior taxa foi na coorte «mais de 55 anos» e a menor taxa foi na coorte «dos 5 aos 17 anos» («mais de 55 anos» = 1,93 (IC de 95%, 1,92 a 1,94) exacerbações por 10 pessoas-anos, «dos 5 aos 17 anos» = 0,22 (IC de 95%, 0,21 a 0,22) exacerbações por 10 pessoas-anos). Dos casos de Ax-VAI, uma percentagem $< 10\%$ ocorreu aquando de uma exacerbação ou 14 dias depois («menos de 5 anos» = 5%, «dos 5 aos 17 anos» = 4,9%, «dos 18 aos 54 anos» = 8,3%, «mais de 55 anos» = 7,3%) e uma percentagem $\leq 1\%$ das Ax-VAIs antecedeu uma exacerbação no espaço de 14 dias («menos de 5 anos» = 0,6%, «dos 5 aos 17 anos» = 0,4%, «dos 18 aos 54 anos» = 0,9%, «mais de 55 anos» = 1%).

A taxa de exacerbações aumentou com o aumento da gravidade da asma (etapa da BTS) em cada coorte, verificando-se a taxa mais baixa, 0,73 (IC de 95%, 0,7 a 0,77) exacerbações por 10 pessoas-anos, na etapa 1 da BTS na coorte «dos 5 aos 17 anos» e a taxa mais elevada, 60,2 (IC de 95%, 57,97 a 62,52) exacerbações por 10 pessoas-anos, na etapa 6 da BTS na coorte «mais de 55 anos» (quadro 3).

Quadro 1 Descrição de cada coorte

	Menos de 5 anos		Dos 5 aos 17 anos		15 aos 54 anos		Mais de 55 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	17320		82707		210724		113575	
Seg. mediano (IIQ, anos)	1 (0,5-1,8)		3,3 (1,4-5,8)		4,0 (1,7-6,9)		5,1 (2,4-7,6)	
Sexo								
Feminino	6635	38,3	35993	43,5	120910	57,4	67865	59,8
Faixa etária*								
1	943	5,4	13687	16,6	37322	17,7	46232	40,7
2	3738	21,6	19370	23,4	59239	28,1	37226	32,8
3	5606	32,4	27619	33,4	62750	29,8	23460	20,7
4	7033	40,6	22031	26,6	51413	34,4	6657	5,9
IMDt†								
1	3472	20,1	17987	21,8	45058	21,4	24310	21,4
2	3367	19,4	17044	20,6	45241	21,5	27151	23,9
3	3102	17,9	15585	18,8	41377	19,6	23458	20,7
4	3772	21,8	16765	20,3	42673	20,3	21356	18,8
5	3552	20,5	15283	18,5	36212	17,2	17220	15,2
Dados em falta	55	0,3	43	0,1	163	0,1	80	0,1
Tabagismo								
Nunca fumou	NA	NA	61506	74,4	102684	48,7	42815	37,7
Fuma atualmente	NA	NA	3476	4,2	54669	25,9	14826	13,1
Ex-fumador	NA	NA	1151	1,4	53052	25,2	55903	49,2
Dados em falta	NA	NA	16574	20,0	319	0,2	31	0,0
IMC								
Normal	7980	46,1	23068	27,9	69020	32,8	29495	26,0
Peso a mais	1018	5,9	6393	7,7	58786	27,9	39274	34,6
Obeso	638	3,7	4105	5,0	54702	26,0	36189	31,9
Peso a menos	683	3,9	24589	29,7	3879	1,8	2212	2,0
Dados em falta	7001	40,4	24552	29,7	24337	11,6	6405	5,6
Etapas da BTS								
1	4889	28,2	33109	40,0	86360	41,0	24980	22,0
2	6856	39,6	26766	32,4	54773	26,0	24542	21,6
3	979	5,7	3785	4,6	18661	8,9	12321	10,9
4	2227	12,9	11782	14,3	32821	15,6	25714	22,6
5	97	0,6	1148	1,4	14663	7,0	19425	17,1
6	<5	0,0	22	0,0	623	0,3	1629	1,4
Não BTS	480	2,8	2020	2,4	2547	1,2	4613	4,1
Dados em falta	1790	10,3	4075	4,9	276	0,1	351	0,3
Atopia								
Sim	4883	28,2	25714	31,1	54205	25,7	25629	22,6
Rinite								
Sim	629	3,6	6948	8,4	23740	11,3	14366	12,7
DRGE								
Sim	764	4,4	1854	2,2	17150	8,1	19755	17,4
Ansiedade								
Sim	290	1,7	4260	5,2	32844	15,6	19610	17,3
Depressão								
Sim	NA	NA	2238	2,7	45489	21,6	23397	20,6
DPOC								
Sim	NA	NA	NA	NA	5756	2,7	25781	22,7

*As faixas etárias são para «menos de 5 anos»: 1 (1-1,9 anos), 2 (2-2,9 anos), 3 (3-3,9 anos), 4 (4-4,9 anos); «dos 5 aos 17 anos»: 1 (5-7 anos), 2 (8-10 anos), 3 (11-13 anos), 4 (14-17 anos); «dos 18 aos 54 anos»: 1 (18-24 anos), 2 (25-34 anos), 3 (35-44 anos), 4 (45-54 anos); «mais de 55 anos»: 1 (55-64 anos), 2 (65-74 anos), 3 (75-84 anos), 4 (idade ≥ 85 anos).

†Escala de carência socioeconômica, em que 1 corresponde ao menor grau de carência. As etapas da BTS estão definidas como 1 = sem preventivo regular, 2 = menor dose de CI apropriada para a idade (ou LTRA em monoterapia se idade < 5 anos), 3 = adicionar LABA (e LTRA se idade < 5 anos), 4 = aumentar dose de CI para o nível seguinte (dose média em adultos, dose baixa em crianças), pode adicionar-se outra terapêutica (adultos: LTRA, teofilina, LAMA; crianças: LTRA), 5 = aumentar dose de CI (elevada em adultos, média em crianças), adicionar quarto fármaco (adultos: LTRA, teofilina, agonista beta em comprimidos, LAMA; crianças: teofilina), 6 = mesma dose de CI e uso contínuo ou frequente de esteroides orais. Os doentes de idade inferior a 12 anos são classificados como crianças. IMC, índice de massa corporal; BTS, British Thoracic Society; Seg., seguimento; DRGE, doença de refluxo gastroesofágico; CI, corticosteroides inalados; LABA, agonistas beta-2 de ação prolongada; LAMA, antagonistas muscarínicos de ação prolongada; LTRA, antagonistas dos receptores dos leucotrienos; NA, não aplicável.

Efeito das características demográficas e clínicas sobre as taxas de exacerbação (análise univariável)

O sexo feminino revelou estar significativamente associado ao risco de exacerbação em todas as coortes, exceto na coorte «dos 5 aos 17 anos». A taxa relativa diminuiu na coorte «menos de 5 anos», mas aumentou nas duas coortes mais velhas (sexo feminino: rácio de taxas de incidência (RTI) na coorte «menos de 5 anos» = 0,84 (IC de 95%, 0,76 a 0,92), RTI na coorte «dos 18 aos 54 anos» = 1,67 (IC de 95%, 1,64 a 1,71), RTI na coorte «mais de 55 anos» = 1,11 (IC de 95%, 1,09 a 1,13), $p < 0,001$). Nas duas coortes mais velhas, as taxas de exacerbação aumentaram com o aumento da idade; o oposto verificou-se nas duas

coortes mais jovens (consultar o quadro suplementar S1-4 disponível [online](#)). As condições de «ex-fumador» e «fumador atual» revelaram estar significativamente associadas a uma taxa acrescida em doentes de idade ≥ 18 anos (quadro suplementar S1-4 disponível [online](#)).

Os doentes com um IMC «não normal» (peso a menos, peso a mais ou obesos) revelaram taxas de exacerbação mais elevadas nas coortes «dos 5 aos 17 anos» e «dos 18 aos 54 anos» (quadro suplementar S1-4 disponível [online](#)). A presença de atopia, rinite, refluxo, ansiedade ou depressão aumentou a taxa relativa de exacerbações em todas as coortes (quadro suplementar S1-4 disponível [online](#)). As taxas de exacerbação também eram mais

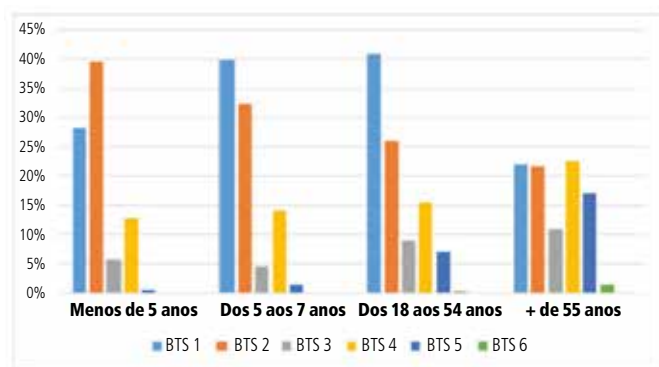


Figura 2 Etapas de tratamento da British Thoracic Society (BTS) por coorte etária.

elevadas em doentes com asma e DPOC (quadros suplementares S3 e S4 disponíveis [online](#)).

Efeito da gravidade da asma sobre as taxas de exacerbação (modelo por análise multivariável de todas as exacerbações)

Cada aumento de etapa da BTS revelou estar significativamente associado a um aumento da taxa de exacerbações comparativamente com a etapa 1 da BTS (figura 4). Este efeito foi observado em todas as coortes, mas os maiores rácios de taxas ajustados foram observados na coorte mais jovem, sendo os menores observados na coorte mais velha (coorte «menos de 5 anos»: RTI na etapa 2 = 2,3 (IC de 95%, 2,0 a 2,6), RTI na etapa 3 = 4,5 (IC de 95%, 3,7 a 5,5), RTI na etapa 4 = 4 (IC de 95%, 3,5 a 4,7), RTI na etapa 5 = 4,7 (IC de 95%, 2,7 a 8,1), RTI na etapa 6 = 16,3 (IC de 95%, 0,8 a 348), ajustados para idade, sexo, IMD, atopia, rinite, refluxo e ansiedade; coorte «mais de 55 anos»: RTI na etapa 2 = 1,3 (IC de 95%, 1,2 a 1,3), RTI na etapa 3 = 1,6 (IC de 95%, 1,5 a 1,6), RTI na etapa 4 = 2 (IC de 95%, 1,9 a 2), RTI na etapa 5 = 2,3 (IC de 95%, 2,2 a 2,3), RTI na etapa 6 = 10 (IC de 95%, 9,3 a 10,7), ajustados para idade, sexo, IMD, IMC, atopia, rinite, refluxo, ansiedade, depressão e DPOC) (figura 4).

Efeito da gravidade da asma sobre o tempo decorrido até à primeira exacerbação, durante o seguimento do estudo

A análise do tempo decorrido até à primeira exacerbação revelou um padrão comparável ao das análises que incluíram todas as exacerbações. As curvas de Kaplan-Meier revelaram-se mais acentuadas, com os tempos medianos até à primeira exacerbação mais curtos, com cada aumento de etapa da BTS (figura 5; quadros

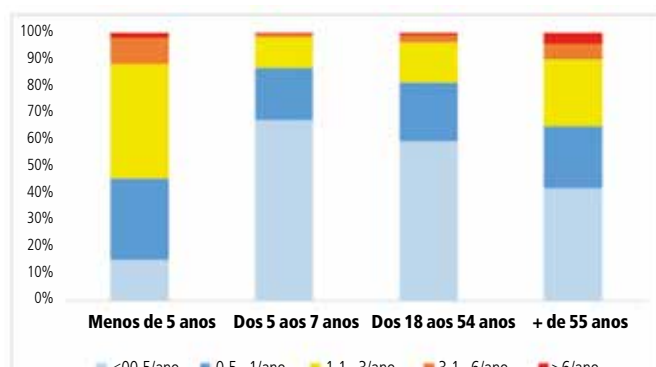


Figura 3 EGráfico de barras dos doentes com exacerbações, durante o seguimento, de acordo com a respetiva frequência anual de exacerbações.

suplementares S2 disponíveis [online](#)). Em geral, as curvas também se revelaram mais acentuadas pela seguinte ordem de coortes: «mais de 55 anos», «menos de 5 anos», «dos 18 aos 54 anos» e «dos 5 aos 17 anos» (figura 5; quadro suplementar S2 disponível [online](#)).

DISCUSSÃO

Realizámos o primeiro estudo descritivo da população asmática geral, no Reino Unido, e descobrimos muitas similaridades e diferenças entre as características de coortes representativas de: lactentes até crianças em idade pré-escolar («menos de 5 anos»), crianças pequenas até adolescentes («dos 5 aos 17 anos»), adultos jovens até adultos de meia idade («dos 18 aos 54 anos») e adultos de meia idade até idosos («mais de 55 anos»). Uma diferença clara foi o sexo. Verificou-se que o sexo masculino era mais prevalente nas coortes mais jovens, de idade < 18 anos, mas o oposto verificou-se nas coortes mais velhas. Estes resultados estão de acordo com outros estudos de prevalência, bem como de incidência, da asma.^{10, 11} A prevalência de tabagismo aumentou entre as coortes «dos 5 aos 17 anos» e «dos 18 aos 54 anos», mas diminuiu na coorte «mais de 55 anos», em consonância com dados sobre o tabagismo no Reino Unido.¹² O IMC dos adultos (idade ≥ 18 anos) aumentou com o aumento da idade da coorte, o que é compatível com os dados publicados do Reino Unido.¹³

A prevalência de atopia revelou-se mais elevada nas duas coortes mais jovens (idade < 18 anos), o que aparenta ser consistente com estudos que mostram ser menos provável que a asma de aparecimento tardio seja asma alérgica.¹⁴ Os antecedentes de rinite e refluxo revelaram, ambos, um aumento progressivo com

Quadro 2 Resumo de exacerbações e VAI bacterianas presumidas em cada coorte

	Menos de 5 anos		Dos 5 aos 17 anos		15 aos 54 anos		Mais de 55 anos	
	Doentes (%)	Taxa por 10 pessoas- anos (IC de 95%)	Doentes (%)	Taxa por 10 pessoas- anos (IC de 95%)	Doentes (%)	Taxa por 10 pessoas- anos (IC de 95%)	Doentes (%)	Taxa por 10 pessoas- anos (IC de 95%)
Coorte total	17320		82707		210724		113575	
Exacerbações	7574	4,27 (4,18 a 4,38)	39970	1,48 (1,47 a 1,50)	245077	3,22 (3,21 a 3,24)	435029	9,40 (9,37 a 9,42)
Doentes que sofreram exacerbações	3706 (21,4*)		18449 (22,3)*		80041 (38*)		70954 (62,5*)	
Frequência anual de exacerbações								
≤0,5	553		12433		47588		29620	
0,5-1	1131		3600		17423		16439	
1,1-3	1577		2047		12156		17569	
3,1-6	369		292		2121		4419	
>6	76		77		753		2907	
Nível de cuidados								
Apenas CG	5211		26543		155054		334850	
SU	232		984		2257		561	
Hospitalização (< 1 dia)	966		6515		46227		50385	
Hospitalização (≥ 1 dia)	1165		5925		41502		49015	
Morreram	<5		<5		37		218	
VAI tratadas com antibióticos	2179	0,61 (0,58 a 0,64)	11488	0,22 (0,21 a 0,22)	81084	0,71 (0,71 a 0,72)	171352	1,93 (1,92 a 1,940)
Doentes com Ax-VAI	1612 (9,3*)		8252 (10*)		41874 (19,9*)		34656 (30,5*)	

*Porcentagem da coorte total; a frequência anual é o número de doentes que sofreram exacerbações em cada banda de frequências anuais.

SU, serviços de urgência hospitalares; Ax-VAI, infecção das vias aéreas inferiores tratada com antibióticos; CG, clínica geral; VAI, infecção das vias aéreas inferiores.

Quadro 3 Exacerbações por etapas da BTS e coorte etária dos doentes

	Menos de 5 anos			Dos 5 aos 17 anos			15 aos 54 anos			Mais de 55 anos			Taxa de população média por etapa da BTS
	N	(% de BTS)	Taxa (IC de 95%)	N	(% de BTS)	Taxa (IC de 95%)	N	(% de BTS)	Taxa (IC de 95%)	N	(% de BTS)	Taxa (IC de 95%)	
BTS 1	656 (13,4)		2,01 (1,89 a 2,14)	4849 (14,6)		0,73 (0,70 a 0,77)	26607 (30,8)		1,82 (1,78 a 1,86)	11805 (47,3)		5,01 (4,84 a 5,20)	2,39 (2,30-2,49)
BTS 2	1439 (21,0)		4,12 (3,98 a 4,29)	5958 (22,3)		1,41 (1,36 a 1,46)	19704 (36,0)		2,79 (2,74 a 2,85)	14041 (57,2)		6,60 (6,41 a 6,80)	3,73 (3,62-3,85)
BTS 3	343 (5,0)		8,57 (8,01 a 9,17)	1141 (30,1)		2,51 (2,30 a 2,76)	8003 (42,9)		3,88 (3,75 a 4,01)	8155 (66,2)		8,53 (8,26 a 8,82)	5,87 (5,58-6,19)
BTS 4	663 (29,8)		7,52 (7,16 a 7,91)	4028 (34,2)		2,53 (2,41 a 2,66)	15362 (46,8)		5,16 (5,03 a 5,29)	17638 (68,6)		10,83 (10,59 a 11,08)	6,51 (6,30-6,74)
BTS 5	35 (36,1)		10,59 (8,59 a 13,05)	508 (44,3)		5,18 (4,57 a 5,88)	8494 (57,9)		8,07 (7,84 a 8,31)	14575 (75,0)		13,27 (13,00 a 13,55)	9,28 (8,50-10,20)
BTS 6	<5 (0,0)		31,89 (13,27 a 76,6)	21 (9,5)		56,36 (42,40 a 77,21)	547 (87,8)		42,1 (39,2 a 45,4)	1531 (94,0)		60,19 (57,97 a 62,52)	47,64 (38,21-65,43)
Sem BTS	131 (27,3)		5,58 (4,96 a 6,28)	649 (32,1)		3,11 (2,75 a 3,52)	1211 (47,6)		6,90 (6,32 a 7,55)	2986 (64,7)		12,07 (11,43 a 12,75)	6,92 (6,37-7,53)

N é o número total de doentes que sofreram exacerbações, percentagem de doentes com exacerbações nessa categoria BTS, nessa coorte; as taxas são por 10 pessoas-anos. BTS, British Thoracic Society.

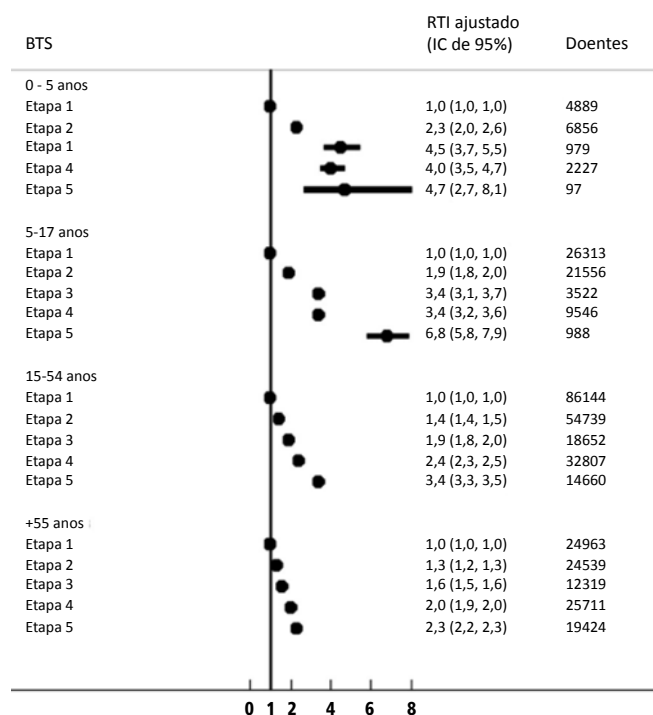


Figura 4 Regressão multivariada, mostrando a alteração nas taxas de exacerbação por etapa da BTS e coorte. Todos os modelos foram ajustados para idade, sexo, IMD, atopia, rinite, refluxo e ansiedade. Todas as coortes com exceção da coorte «menos de 5 anos» também foram ajustadas para tabagismo e depressão (conforme rotineiramente registado). As coortes «dos 18 aos 54 anos» e «mais de 55 anos» também foram ajustadas para IMC e DPOC (conforme dados em falta ≤ 20% e rotineiramente registados). Apenas são apresentadas as etapas 1, 6 e 5 da BTS, dado estes serem os principais doentes asmáticos observados em serviços de cuidados primários. A inclusão da etapa 6 da BTS enviesou o eixo do X para um extremo, devido aos IC bastante amplos em duas coortes, a tal ponto que a interpretação visual do gráfico não foi possível.

Etapa 6 da BTS: «menos de 5 anos» RTI = 16,3, IC de 95%, 0,9 a 48,0, < 5 doentes; «dos 5 aos 17 anos» RTI = 59,9, IC de 95%, 23,7 a 152,3, 22 doentes; «dos 18 aos 54 anos» RTI = 16, IC de 95%, 14,6 a 18,3, 635 doentes; «mais de 55 anos» RTI = 10, IC de 95%, 9,36 a 10,7, 1629 doentes. As taxas relativas à etapa 1 da BTS são apresentadas no quadro 3. BTS, British Thoracic Society; RTI, rácio de taxas de incidência.

a idade. Presentemente, são escassos os dados publicados sobre a relação entre a idade e estas doenças.

A maioria dos doentes asmáticos (> 60% da população total do estudo) tinha asma ligeira, etapa 1 ou 2 da BTS. É digno de nota que esta coorte apenas incluía doentes com asma atual e excluía doentes que não tivessem consultado o respetivo médico de CG devido à asma nos últimos 2 ou 3 anos (consoante a respetiva idade). No entanto, o grau de gravidade variava consideravelmente entre as coortes etárias. As coortes mais jovem e mais velha, de idades < 5 anos e ≥ 55 anos, tinham a menor percentagem de doentes na etapa 1 da BTS. Só na coorte «menos de 5 anos» existiam doentes com maior probabilidade de estarem na etapa 2 da BTS do que na etapa 1. Tal pode estar relacionado com a dificuldade de diagnosticar asma em crianças de idade < 5 anos (muitas vezes não é possível realizar testes de espirometria e pode ser difícil distinguir a asma de «pieira recorrente») e com a relutância em diagnosticar a doença até a criança se revelar mais sintomática. A asma era mais grave na coorte «mais de 55 anos», o que está em consonância com o observado noutras populações asmáticas mais velhas.¹⁵ Quase um quarto dos doentes na coorte «mais de 55 anos» tinha um registo indicando DPOC concomitante, o que está de acordo com o verificado noutros estudos de epidemiologia.¹⁶ Isto pode dever-se a erros de diagnóstico ou à presença de características de ambas as doenças (a coorte «mais de 55 anos» tinha uma elevada percentagem de doentes com historial de tabagismo) e,

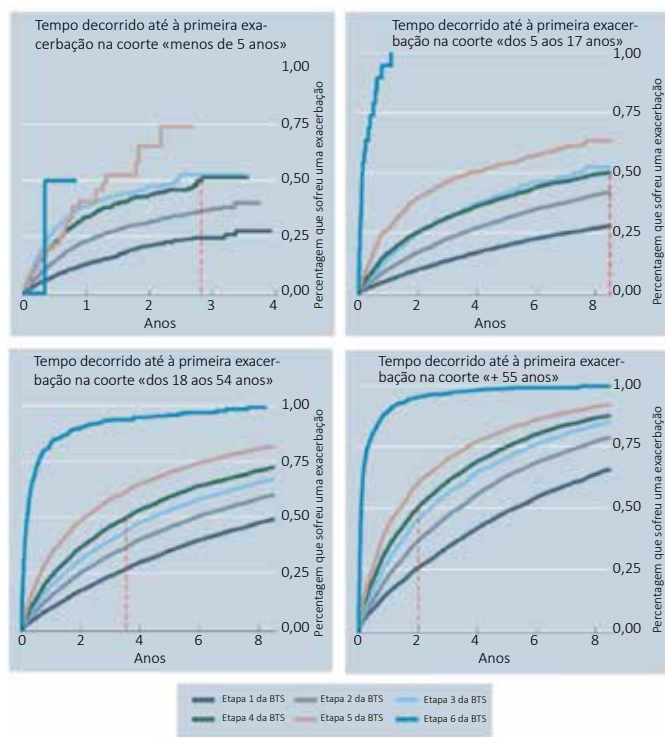


Figura 5 Tempo decorrido até à primeira exacerbação durante o seguimento por etapa da BTS e coorte. A linha pontilhada vermelha indica o tempo mediano até à primeira exacerbação para doentes na etapa 4 da BTS. BTS, British Thoracic Society.

em quase dois terços dos doentes, a DPOC tinha sido diagnosticada depois da asma. Atualmente, não existe nenhum estudo publicado sobre a população geral do Reino Unido, mas a percentagem de doentes em cada etapa da BTS era semelhante à observada num estudo de uma amostra selecionada de doentes asmáticos no Reino Unido.¹⁷

Este é o primeiro estudo a analisar de forma abrangente as taxas de exacerbação numa população asmática geral. As taxas eram mais elevadas na coorte «mais de 55 anos» e mais baixas na coorte «dos 5 aos 17 anos». Nos doentes que não sofreram exacerbações, a coorte «menos de 5 anos» tinha a maior percentagem de doentes com exacerbações frequentes. Embora a análise multivariável tenha sido ajustada para DPOC, pode ter existido confusão residual na coorte «mais de 55 anos», incluindo a decorrente de DPOC não diagnosticada. Em todas as coortes, a maioria das exacerbações foi tratada nos cuidados primários. O número de mortes devidas a asma revelou estar em consonância com as estatísticas nacionais relatadas.¹⁸ A taxa de Ax-VAI associada a uma exacerbação foi baixa, sustentando as linhas de orientação da BTS que recomendam a não utilização de antibióticos para exacerbações de asma, a menos que claramente indicado a nível clínico.⁸

Muitos fatores alteraram significativamente as taxas de exacerbação, incluindo sexo, idade, carência socioeconómica, IMC e historial de tabagismo, atopia, rinite, refluxo, ansiedade, depressão e DPOC. Após ajuste para estes fatores, a crescente etapa da BTS continuou a aumentar significativamente as taxas de exacerbação. O efeito foi notório em todas as coortes, mas mais acentuado, por cada aumento na etapa da BTS, nos doentes de idade < 18 anos, comparativamente com os doentes de idade ≥ 18 anos. Isto sugere que, na asma infantil, o risco de exacerbação é mais influenciado pela gravidade da doença subjacente do que na asma em adultos.

A análise de agrupamento identificou um fenótipo específico de doentes asmáticos mais velhos com sintomas mais graves e pior função pulmonar,¹⁹ mas não é claro quantos doentes asmáticos mais velhos são representados por este fenótipo. O nosso estudo de uma coorte asmática geral de grandes dimen-

sões (na qual a idade de aparecimento da doença é desconhecida) também sugere uma pior evolução clínica em doentes mais velhos (idade ≥ 55 anos), com uma maior gravidade da doença e maior atividade das exacerbações. O aumento das exacerbações poderá ser explicado pela maior percentagem de doentes com doença mais grave, a qual, por sua vez, poderá estar relacionada com a maior percentagem de fatores de risco de aumento da gravidade da asma, incluindo historial de tabagismo, diagnóstico de DPOC coexistente e refluxo.²⁰⁻²² Também foi postulado que está relacionada com os efeitos do envelhecimento (incluindo agravamento da função pulmonar, deficiente resposta a broncodilatadores e algumas alterações na função imunitária) e à maior duração da doença nos doentes com asma de início precoce.^{15, 23}

Ademais, verificou-se o oposto na coorte «dos 5 aos 17 anos», a qual revelou a asma menos grave e a menor atividade das exacerbações. Existem algumas evidências que sugerem que a asma com aparecimento na infância apresenta melhor resposta ao tratamento e melhor prognóstico do que a asma com aparecimento na idade adulta,²⁴ mas faltam conhecimentos no que respeita a uma coorte adulta geral, a qual consistiria de doentes com asma de início precoce e asma de início tardio.

Os nossos achados mostraram existir uma forte associação entre os níveis de tratamento para a asma e o risco de exacerbação. Embora tal não tenha sido avaliado diretamente noutros artigos, está em consonância com outro estudo realizado no Reino Unido e com um estudo realizado nos EUA, que revelaram elevadas taxas de exacerbação em doentes apesar da terapêutica de alta intensidade.^{17, 25} Todos os doentes deverão estar no nível de tratamento mais baixo necessário para obter o melhor nível de controlo da respetiva asma. Consequentemente, permanece a questão de estes achados poderem dever-se a tratamento subótimo, fraca adesão, má técnica do inalador ou outros fatores ambientais, ou ao facto de alguns destes doentes terem um fenótipo específico de fraca resposta, apesar do tratamento farmacológico máximo.

Limitações

Uma limitação possível reside na classificação incorreta de doentes com asma, no entanto, dado que os códigos READ utilizados têm um elevado valor preditivo positivo de 86% (artigo a ser publicado), este estudo pode ter excluído alguns doentes asmáticos, mas é improvável que tenha incluído muitos doentes que não tinham asma. O estudo não incluiu exacerbações ligeiras, por exemplo, tratadas pelos próprios doentes, dado estas não serem rotineiramente registadas na CPRD. A utilização de um corte de 300 mg para as exacerbações pode ter excluído algumas exacerbações que foram tratadas por períodos mais prolongados com doses elevadas de CO; contudo, numa análise de sensibilidade a alteração do valor de corte teve pouco efeito (quadro suplementar 6 disponível [online](#)).

Entre 2007 e 2015, apenas foram capturados pela CPRD 62% dos dados relativos a SU. Isto pode ter reduzido o número de exacerbações assistidas em SU neste estudo, mas estas eram apenas uma pequena percentagem do total de exacerbações, pelo que é improvável que eventuais défices tenham afetado significativamente os achados.

Existiram algumas potenciais limitações no que respeita à avaliação das etapas da BTS. Em primeiro lugar, foi escolhido um período definido de 1 ano antes da inclusão no estudo, mas é possível que alguns doentes tenham mudado de etapa da BTS durante o respetivo seguimento. Em segundo lugar, é possível que alguns consultórios de CG não tenham seguido as linhas de orientação da BTS, embora a maioria das linhas de orientação de tratamento alternativas do Reino Unido (incluindo as orientações locais dos *Clinical Commissioning Groups* (Grupos de Trabalho Clínico), as linhas de orientação do *National Institute for Health and Care Excellence* (Instituto Nacional para a Saúde

e Excelência dos Cuidados) e o British National Formulary (Formulário Nacional Britânico)) seja criada utilizando as linhas de orientação da BTS. Deve referir-se que apenas uma pequena percentagem de doentes não recebeu medicação prescrita de acordo com a abordagem por etapas da BTS. Por último, os medicamentos prescritos podem não ter sido os medicamentos utilizados, ainda que fosse de esperar que a prescrição em si indicasse a avaliação do CG relativamente à gravidade da doença do doente. As linhas de orientação da BTS, de 2016, abrangem seis etapas de tratamento e não foram as utilizadas pelos consultórios de CG durante o período de duração do estudo, o qual antecedeu tais linhas de orientação. As linhas de orientação de 2016 foram selecionadas devido à maior clareza na correlação da dosagem de CI com a gravidade da asma. Devido à grande quantidade de dados de IMC em falta nas coortes «menos de 5 anos» e «dos 5 aos 17 anos», os modelos de regressão multivariável para estas coortes não incluíram o IMC.

CONCLUSÕES

A maioria dos doentes asmáticos no Reino Unido tem doença ligeira e exacerbações infrequentes, que são tratadas nos cuidados primários. Existem diferentes características distintas entre as gerações de doentes asmáticos, incluindo sexo, historial de tabagismo, atopia e gravidade da asma. Após ajuste para vários fatores de risco, as taxas de exacerbação estão fortemente associadas à gravidade da doença, conforme avaliada utilizando a abordagem por etapas da BTS.

Contribuições Todos os autores forneceram contribuições substanciais para o trabalho. JKQ e PC desenharam o estudo. O CIB analisou e interpretou os dados e produziu rascunhos manuscritos. FN realizou a entrada de dados para a análise. JKQ, PC, LS, FN e ID comentaram análises e rascunhos de manuscritos. Todos ficaram felizes com a versão final e a aprovaram para submissão para publicação.

Conflitos de interesses Nada a declarar.

Aprovação ética O protocolo para esta pesquisa foi aprovado pelo Comitê Consultivo Científico Independente (ISAC) para a Pesquisa de Base de Dados da MHRA (protocolo 16_067); o protocolo aprovado foi disponibilizado durante a revisão por pares. Aprovação ética genérica para pesquisa obser-

vacional usando o CPRD com aprovação do ISAC foi concedida por um Comitê de Ética em Pesquisa da Autoridade de Pesquisa em Saúde (East Midlands-Derby, REC número de referência 05 / MRE04 / 87).

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

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

REFERÊNCIAS

- 1 Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98–106.
- 2 To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
- 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). The Global Asthma Report 2011. The Global Asthma Report 2014. *Int Study Asthma Allerg Child. Int Union against Tuberc Lung Dis* 2014.
- 4 Royal College of Physicians. Why asthma still kills. London: Royal College of Physicians, 2014.
- 5 Health and Social Care Information Centre. Attribution data Set GP-Registered populations scaled to ONS population estimates, 2012. <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB05054>
- 6 Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data resource profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827–36.
- 7 Nissen F, Quint JK, Morales D, et al. Validation of the recording of asthma diagnosis in UK electronic health records (Clinical Practice Research Datalink). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A2025.
- 8 British thoracic society. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma, 2016. <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btsign-britishguideline-on-the-management-of-asthma/>
- 9 Quint JK, Müllerova H, DiSantostefano RL, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open* 2014;4:e005540.
- 10 Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47:537–42.
- 11 Schatz M, Camargo CA. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:553–8.
- 12 Health & Social Care Information Centre, O of N. S. Statistics on smoking, 2016.
- 13 Health Survey England. Adult Weight. *Natl Obs Obs* 2011.
- 14 C raig TJ. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:96–102.
- 15 Quadrelli SA, Roncoroni A. Features of asthma in the elderly. *J Asthma* 2001;38:377–89.
- 16 Postma DS, Rabe KE. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:1241–9.
- 17 Price D, Wilson AM, Chisholm A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1–12.
- 18 Office of National Statistics. Asthma deaths in england and wales, 2001 to 2015 occurrences - office for national statistics. 2016 <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/adhocs/005955asthmaathsinenglandandwales2001to2015occurrences>
- 19 Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–24.
- 20 Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003;115(Suppl 3A):39S.
- 21 Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
- 22 Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822–33.
- 23 Hanania NA, King MJ, Braman SS, et al. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs—a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:S4–S24.
- 24 de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev* 2013;22:44–52.
- 25 Schatz M, Meckley LM, Kim M, et al. Asthma exacerbation rates in adults are unchanged over a 5-year period despite high-intensity therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:570–4.

BMJ Open Respiratory Research

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

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

Why submit?

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

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



BMJ

Join our online communities:

[@BMJOpen_Resp](https://twitter.com/BMJOpen_Resp) [/bmjopen.respiratory](https://facebook.com/bmjopen.respiratory)

Submit your paper
bmjopenrespres.bmj.com

RELVAR ELLIPTA

(furoato de fluticasona e vilanterol, pó para inalação)

gsk

Superior vs outras associações corticóide inalado / broncodilatador¹

~x2

mais possibilidades de
melhorar o
controle da asma
vs outras associações¹



Referências: 1. Woodcock A, Vestbo J, et al. *Lancet* 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8.

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RCM

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

NOME DO MEDICAMENTO: Relvar Ellipta. **COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Relvar Ellipta 92/22 mcg: Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 92 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 100 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **Relvar Ellipta 184/22 mcg:** Cada inalação disponibiliza uma dose administrada de 184 mcg de furoato de fluticasona e 22 mcg de vilanterol (como trifrenatato). Isto corresponde a um recipiente unidose de 200 mcg de furoato de fluticasona e 25 mcg de vilanterol (como trifrenatato). **FORMA FARMACÉUTICA** Pó para inalação em recipiente unidose. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS:** Asma: Relvar Ellipta 92/22 mcg e 184/22 mcg está indicado para o tratamento regular da asma em adultos e adolescentes com idade ≥ 12 anos em que a utilização de um medicamento contendo uma associação (agonista beta, de ação prolongada e corticosteroides para inalação) é adequada: doentes que não estão adequadamente controlados com corticosteroides para inalação e com agonistas beta, de curta duração de ação 'conforme o necessário'; doentes que estão já adequadamente controlados com corticosteroide para inalação e agonista beta, de longa duração de ação. **DPOC:** Relvar Ellipta 92/22 mcg está indicado para o tratamento sintomático de adultos com DPOC com um FEV₁ previsível normal <70% (após o broncodilatador) com antecedentes de exacerbação apesar da terapêutica regular com um broncodilatador.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO: Asma (92/22 mcg e 184/22 mcg): **Adultos e adolescentes ≥ 12 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 15 minutos após a inalação. Necessário o uso diário regular para manter o controlo dos sintomas de asma e o uso deve ser continuado mesmo quando esta é assintomática. Se os sintomas surgirem no período entre as doses, deve ser tomado um agonista beta, de curta duração, por inalação, para o alívio imediato. Deve considerar-se uma dose inicial de 92/22 mcg para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose média de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. Se os doentes não estiverem corretamente controlados com 92/22 mcg, a dose pode ser aumentada para 184/22 mcg. Os doentes devem ser regularmente reavaliados. A dose deve ser titulada para a dose mais baixa com a qual é mantido um controlo efetivo dos sintomas. Relvar Ellipta 184/22 mcg deve ser considerado para adultos e adolescentes ≥ 12 anos que requeiram uma dose mais elevada de corticosteroides para inalação em associação com um agonista beta, de ação prolongada. A dose máxima recomendada é 184/22 mcg 1x/dia. **Crianças <12 anos** A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas na indicação para a asma. **DPOC (92/22 mcg): Adultos ≥ 18 anos** Uma inalação 1x/dia. Os doentes normalmente verificam uma melhoria na função pulmonar 16-17 minutos após a inalação. **População pediátrica** Não é relevante na população pediátrica para a indicação de DPOC. **Populações especiais:** **Idosos (> 65 anos)** e **Compromisso renal** Não é necessário ajustar a posologia. **Compromisso hepático** Estudos revelaram um aumento na exposição sistémica ao FF. Devem tomar-se precauções na definição da posologia em doentes com compromisso hepático que possam estar em risco mais elevado de reações adversas sistémicas associadas a corticosteroides. Para os doentes com compromisso hepático moderado ou grave a dose máxima é 92/22 mcg. **Modo de administração:** Via inalatória. Deve ser administrado à mesma hora do dia, todos os dias. Se uma dose for omitida, deve tomar-se a próxima dose à hora habitual no dia seguinte. Após inalação, os doentes devem enxaguar a boca com água sem a engolir. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** **Deterioração da doença:** Não deve ser utilizado para tratar sintomas de asma aguda ou uma exacerbação aguda na DPOC, para os quais é necessário um broncodilatador de curta duração. O uso aumentado de broncodilatadores de curta duração para aliviar os sintomas indica deterioração do controlo. Os doentes não devem interromper a terapêutica na asma ou na DPOC, sem supervisão de um médico, uma vez que os sintomas podem reaparecer após a descontinuação. Os acontecimentos adversos e as exacerbações relacionadas com a asma podem ocorrer durante o tratamento. Deve pedir-se aos doentes que continuem o tratamento mas que procurem aconselhamento médico se os sintomas da asma continuarem incontroláveis ou piorarem após o início do tratamento com Relvar Ellipta. **Broncospasmo paradoxo:** Pode ocorrer com um aumento imediato na pieira após a administração. Deve ser tratado imediatamente com um broncodilatador para inalação de curta duração. Relvar Ellipta deve ser suspenso imediatamente, o doente avaliado e uma terapêutica alternativa instituída conforme o necessário. **Efeitos cardiovasculares:** Podem ser observados efeitos cardiovasculares, tais como arritmias cardíacas por ex., taquicardia supraventricular e extra-sístoles. Num estudo controlado com placebo em indivíduos com DPOC moderada e com antecedentes, ou um risco aumentado de doença cardiovascular, não existiu aumento do risco de

acontecimentos cardiovasculares em doentes a receberem furoato de fluticasona/vilanterol em comparação com o placebo. No entanto, furoato de fluticasona/vilanterol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular grave ou anomalias do ritmo cardíaco, tireotoxicose, hipocalcemia não corrigida ou em doentes com predisposição para níveis baixos de potássio sérico. **Doentes com compromisso hepático:** Para os doentes com compromisso hepático moderado a grave, deve ser utilizada a dose de 92/22 mcg. **Efeitos sistémicos dos corticosteroides:** Podem ocorrer com qualquer corticosteroide para inalação, em especial com doses elevadas receitadas durante longos períodos (ocorrência muito menos provável do que com corticosteroides orais). Incluem síndrome de Cushing, características cushingoides, apoplexia suprarrenal, diminuição na densidade mineral óssea, retardação do crescimento em crianças e adolescentes, cataratas e glaucoma e, mais raramente, uma variedade de efeitos psicológicos e comportamentais incluindo hiperatividade psicomotora, perturbações do sono, ansiedade, depressão ou agressão (em especial em crianças). Administrar com precaução em doentes com tuberculose pulmonar ou em doentes com infeções crónicas ou não tratadas. **Perturbações visuais:** Podem ser notificadas perturbações visuais com o uso sistémico e tóxico de corticosteroides. Se um doente apresentar sintomas tais como visão turva ou outras perturbações visuais, o doente deve ser considerado para encaminhamento para um oftalmologista para avaliação de possíveis causas que podem incluir cataratas, glaucoma ou doenças raras, como coriorretinopatia serosa central (CRSC), que foram notificadas após o uso de corticosteroides sistémicos e tópicos. **Hiperglicemia:** Notificados casos de aumentos nos níveis de glicose no sangue em doentes diabéticos e tal deve ser considerado quando se receita a doentes com antecedentes de diabetes mellitus. **Pneumonia em doentes com DPOC:** Um aumento da incidência de pneumonia, incluindo pneumonia que requer hospitalização, tem sido observado nos doentes com DPOC a receberem corticosteroides inalados. Existe alguma evidência de um risco aumentado de pneumonia com o aumento da dose de esteroide mas isto não foi demonstrado de forma conclusiva entre todos os estudos. Não existe evidência clínica conclusiva para diferenças dentro da mesma classe na magnitude do risco de pneumonia entre os medicamentos contendo corticosteroides inalados. Os médicos devem continuar alerta para o possível desenvolvimento de pneumonia em doentes com DPOC pois as características clínicas de tais infeções sobrepõem-se aos sintomas das exacerbações da DPOC. Os fatores de risco para pneumonia em doentes com DPOC incluem tabagismo atual, idade avançada, índice de massa corporal (IMC) baixo e DPOC grave. Relvar Ellipta 184/22 mcg não está indicado em doentes com DPOC. Não existe benefício adicional na dose de 184/22 mcg quando comparada com a dose de 92/22 mcg e existe um risco potencial aumentado de reações adversas relacionadas com os corticosteroides sistémicos. **Pneumonia em doentes com asma:** A incidência de pneumonia em doentes com asma foi frequente na dose mais elevada. A incidência de pneumonia em doentes com asma a tomar 184/22 mcg foi numericamente superior quando comparada com aqueles a receber 92/22 mcg ou placebo. Não foram identificados fatores de risco. **Excipientes:** Cada dose administrada contém aproximadamente 25 mg de lactose (na forma mono-hidratada). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleia e nasofaringite. Com a exceção de pneumonia e fraturas, o perfil de segurança foi semelhante em doentes com asma e DPOC. Durante os estudos clínicos, pneumonia e fraturas foram mais frequentemente observadas em doentes com DPOC. **Infeções e infestações:** **Frequentes:** Pneumonia, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe, candidíase da boca e da garganta. **Doenças do sistema imunitário:** **Raros:** Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea e urticária. **Doenças do sistema nervoso:** **Muito frequentes** Cefaleia. **Raros:** Tremor. **Afeções oculares:** **Pouco frequentes:** Visão turva. **Perturbações do foro psiquiátrico:** **Raros:** Ansiedade. **Doenças cardíacas:** **Pouco frequentes:** Extra-sístoles. **Raros:** Palpitações, taquicardia. **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:** **Muito frequentes:** Nasofaringite. **Frequentes:** Dor orofaríngea, sinusite, faringite, rinite, tosse, disfonia. **Doenças gastrointestinais:** **Frequentes:** Dor abdominal. **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:** **Frequentes:** Artralgia, dor de costas, fraturas, espasmos musculares. **Perturbações gerais e alterações no local de administração:** **Frequentes:** Pirexia. **TITULAR DA AIM:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** março 2018. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no site da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Consultar o RCM completo para informação detalhada. Para mais informações contactar o representante local do titular da AIM. **COMPARTICIPAÇÃO:** Medicamento Sujeito a Receita Médica. Regime Geral 69%; Regime Especial 84%. Para mais informações e em caso de suspeita de um acontecimento adverso ou de outra informação de segurança, contactar o departamento médico da GlaxoSmithKline - +351 214129500. As Marcas Registradas são propriedade ou licenças das empresas do grupo GSK. ©2017 empresas do grupo GSK ou sob licença. GlaxoSmithKline Produtos Farmacêuticos, Lda. N.º Contr. 500 139 962. Rua António Borges 3 ARQUIPARQUE Miraflores. 1499-013 Algés.

ARTIGO ORIGINAL

Comorbilidades, mortalidade e causas de morte entre doentes com tuberculose na Dinamarca, 1998–2010: um estudo de caso-controlo baseado em registos e de âmbito nacional

Andreas Fløe,¹ Ole Hilberg,² Christian Wejse,^{3,4} Rikke Ibsen,⁵ Anders Løkke¹

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209240>).

¹Department of Respiratory Diseases, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

²Department of Respiratory Diseases, Sygehus Lillebaelt, Vejle, Denmark

³Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁴Department of Public Health, Center for Global Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

⁵i2minds, Aarhus, Denmark

Correspondência para

Dr Andreas Fløe, Department of Respiratory Diseases, Aarhus University Hospital, Nørrebrogade 44, Aarhus DK-8000, Denmark; andrniel@rm.dk

Recebido a 26 de julho de 2016
Revisto a 19 de maio de 2017
Aceite a 10 de julho de 2017
Publicado primeiro online a 4 de agosto de 2017

RESUMO

Contexto Avaliar o impacto de comorbilidades, idade e apresentação clínica de TB sobre a mortalidade entre doentes dinamarqueses com TB.

Métodos Doentes dinamarqueses com um diagnóstico de TB segundo a CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10.^a Revisão) no período 1998–2010 foram identificados no Registo Nacional de Doentes e emparelhados com controlos (1:4) de acordo com a idade, sexo, estado civil e área geográfica. Diagnósticos de comorbilidades até 3 anos antes e após o diagnóstico de TB ou inclusão como controlo, bem como dados relativos à sobrevivência, foram obtidos a partir de bases de dados nacionais.

Resultados Incluímos 8433 casos e 33 707 controlos. Entre os casos, as doenças respiratórias constituíam as comorbilidades mais frequentes (12,4% dos casos, 3,8% dos controlos ($p < 0,001$)). O RR geral de morte foi de 2,45 (2,31; 2,59). A mortalidade relativa revelou-se especialmente aumentada entre adultos jovens (RR de 8,70 (IC de 95%, 5,53 a 13,69) entre os 30 e os 39 anos de idade). Embora a mortalidade geral tenha aumentado com o Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson (DCC, do inglês *Deyo-Charlson Comorbidity Score*), a mortalidade relativa entre casos foi mais elevada no grupo de baixo DCC. Adicionalmente, o sexo masculino, os baixos rendimentos e a TB do sistema nervoso central constituíram fatores de risco de morte entre os casos de TB. A causa de morte mais frequente em ambos os grupos foi a doença oncológica não pulmonar, entre os casos de TB, seguida da DPOC, TB e doença oncológica pulmonar, sendo todas significativamente mais frequentes entre os casos de TB.

Conclusão Na Dinamarca, a TB acarreta mortalidade substancial. Entre os casos de óbito, 12% foram devidos a TB. A elevada mortalidade relativa entre adultos jovens sublinha a importância de se acompanhar continuamente grupos com TB e alto risco em países com baixa incidência.

INTRODUÇÃO

A TB é geralmente considerada um problema de saúde importante em países em desenvolvimento, nos quais a doença continua a causar morbilidade e mortalidade significativas.¹ Apesar de uma notável queda da incidência da TB ao longo do século passado na Europa Ocidental, a TB continua a constituir um problema de saúde considerável entre os residentes nascidos no estrangeiro e imigrantes oriundos de países endémicos,² bem como em certos grupos de cidadãos socialmente marginalizados.^{3,4} Além da bem descrita correlação entre a infeção pelo VIH e a TB,⁵ estudos anteriores documentaram uma correlação entre a TB e a diabetes,^{6,7} o alcoolismo,⁸ o tabagismo^{9,10} e a DPOC.¹¹ Anteriormente, também foi relatada uma associação entre a TB e a doença oncológica pulmonar,¹² embora a mesma possa, em grande medida, representar fatores de risco partilhados. Na Europa Ocidental, estas doenças

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► Que doentes com tuberculose (TB) apresentam o maior risco de morte durante e após a doença, e morrem do quê?

Que conclusão foi alcançada?

► Explorar as causas reais de morte e padrões de comorbilidade entre doentes com TB num ambiente de baixa incidência.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Apesar de a mortalidade absoluta aumentar com a idade, os doentes mais novos com TB e os doentes com poucas comorbilidades apresentam um elevado risco comparativamente com controlos emparelhados.

e condições coexistentes podem constituir fatores importantes para o desenvolvimento de TB por vários motivos: a supressão imunitária devida a comorbilidades pode aumentar o risco de reativação da infeção latente de tuberculose (ILTb) e pode aumentar o risco de desenvolvimento de TB diretamente após infeção. Mais importante ainda, a maioria destas condições está sobre representada entre os cidadãos socialmente marginalizados, o que agrava o efeito do risco acrescido de contrair *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Dos estimados 1,5 milhões de casos de morte relacionados com a TB em 2014,¹ a maioria ocorreu em países de baixo rendimento. Apesar de tudo, observa-se uma mortalidade por todas as causas impressionantemente elevada entre doentes com TB, também na Europa Ocidental,² com substancial desigualdade socioeconómica no que respeita ao risco de mortalidade na maioria dos países europeus.¹³ Por forma a melhorar os resultados relacionados com a TB na Europa Ocidental visando os grupos de risco mais relevantes e a reduzir a mortalidade entre os nossos doentes com TB, necessitamos de ter um melhor conhecimento dos verdadeiros padrões de comorbilidade na TB e o impacto dos mesmos sobre a sobrevivência, bem como as verdadeiras causas de morte entre os doentes com TB. Consequentemente, foi nossa pretensão descrever a mortalidade e as causas de morte relacionadas com comorbilidades ao longo de um período de 12 anos numa coorte com TB nacional completa.

Para citar: Fløe A, Hilberg O, Wejse C, et al. Thorax 2018;73:70–77.

MÉTODOS

Na Dinamarca, todos os contactos com os serviços hospitalares são registados no Registo Nacional de Doentes (RND). O RND mantém informações administrativas, diagnósticos primários e secundários e informações sobre procedimentos de diagnóstico e tratamento utilizando a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10.^a Revisão (CID-10). Os contactos com o setor de cuidados primários (clínica geral e cuidados especializados) são registados no Registo Nacional de Segurança da Saúde. Extraímos dados sobre todos os doentes com um diagnóstico primário ou secundário de A15 a A19 segundo a CID-10 no período 1998–2010 (12 anos). Isto inclui TB pulmonar (TBP) e TB extrapulmonar (TBEP), mas não TB latente (ILTB). Os dados estavam disponíveis para todo o período de observação, permitindo-nos rastrear os doentes quer retrospectivamente, quer prospectivamente, quanto à altura do diagnóstico, conforme descrito noutra local.¹⁴

O Sistema de Registo Civil Dinamarquês contém informações quanto ao estado de coabitação, estado civil, nível de escolaridade, rendimentos, pensões e assim por diante,¹⁵ mas, de acordo com a legislação dinamarquesa, não contém informações sobre a origem étnica. Seleccionámos aleatoriamente controlos emparelhados por idade, sexo, área geográfica e estado civil, mas abstivemo-nos de proceder ao emparelhamento por nível de rendimentos ou nível de escolaridade, pois tal comprometeria a capacidade para encontrar controlos correspondentes numa área geográfica próxima, e limitaria a possibilidade de estudar o efeito de tais determinantes socioeconómicos. O rácio doentes-controlos foi de 1:4. Se um doente ou controlo não estivesse presente no registo no dia 1 de janeiro de um determinado ano devido a óbito, detenção ou emigração, o controlo ou caso correspondente era excluído.

As informações relativas a um doente antes e após o respetivo diagnóstico de TB, foram extraídas a partir de bases de dados relativas ao período 1998–2010. Foram obtidos dados sobre as comorbilidades pré-diagnóstico relativos aos 3 anos anteriores ao diagnóstico de TB; por conseguinte, foi possível avaliar as comorbilidades pré-diagnóstico e a mortalidade relacionada com comorbilidades durante o período 2001–2010. Da mesma forma, as comorbilidades pós-diagnóstico puderam ser avaliadas para o período 1998–2007. Os dados relativos à morbilidade foram extraídos como diagnósticos primários e secundários, sendo em seguida classificados em grupos patológicos principais de acordo com os critérios CID-10 da OMS. Os códigos de diagnóstico foram agrupados manualmente e relatados com base na respetiva significância estatística e relevância. A partir dos dados de comorbilidade, calculámos o Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson (DCC). O DCC inclui 17 grupos de diagnóstico numa classificação ponderada que está associada à mortalidade ao longo de 1 ano, num modelo adaptado para ser utilizado com dados de registo administrativo¹⁶ e com diagnósticos CID-10.¹⁷

A recolha de dados e preparação do manuscrito foram realizadas em conformidade com a declaração STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) (Fortalecer a Comunicação de Estudos Observacionais em Epidemiologia).¹⁸

Análise estatística e considerações de ordem ética

O estudo foi aprovado pela Agência Dinamarquesa de Proteção de Dados. Não foi necessária aprovação ética, dado o tratamento dos dados não envolver a revelação da identidade de quaisquer doentes ou indivíduos de controlo. Os dados relativos a comorbilidades foram analisados utilizando um modelo de regressão logística condicional, produzindo RP com IC de 95%. Os dados relatados sob a forma de percentagens foram comparados utilizando o teste do χ^2 de Pearson. Os dados de sobrevivência foram relatados utilizando a função de sobrevivência de Kaplan-Meier. A sobrevivência relativa foi expressa sob a forma de RR derivados a partir de um modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise estatística foi efetuada utilizando o SAS V.9.1.3. Foi assumido um nível de significância de 0,05 para todos os testes.

RESULTADOS

Coorte do estudo

Extraímos dados de sobrevivência relativos a 8433 casos de TB e 33 707 controlos emparelhados (figura 1). Os diagnósticos de comorbilidades nos 3 anos anteriores ao diagnóstico de TB foram capturados a partir de 6713 casos e 28 217 controlos emparelhados. Destes, 3750 (55,9%) dos casos e 15 681 (55,6%) dos controlos eram do sexo masculino, e 32,9% tinham 30–49 anos de idade. Foi possível obter as comorbilidades pós-diagnóstico a partir de 7311 casos e 31 194 controlos (período de 1998–2007). A coorte total e os subgrupos com informações de comorbilidades pré e pós-diagnóstico eram comparáveis em termos de idade, sexo e nível de escolaridade (dados não apresentados).

Comorbilidades

Aquando do diagnóstico de TB, a maioria dos casos de TB (86,34%) tinha uma pontuação DCC de 0, embora o número correspondente no caso dos controlos fosse significativamente mais elevado (93,99%) ($p < 0,001$). As doenças respiratórias, incluindo DPOC, eram significativamente mais frequentes entre os casos de TB do que entre os controlos antes do diagnóstico de TB (12,4% dos casos de TB *versus* 3,8% dos controlos; RP de 2,28 (IC de 95%, 2,08 a 2,51)), bem como após o diagnóstico (15,3% dos casos de TB *versus* 4,3% dos controlos; RP de 2,33 (IC de 95%, 2,11 a 2,56)). Outras categorias patológicas significativamente mais frequentes entre os casos de TB do que entre os controlos nos 3 anos anteriores ao diagnóstico de TB incluíam doenças hematológicas (2,1% dos casos de TB *versus* 0,4% dos controlos, RP de 2,20 (IC de 95%, 1,72 a 2,80)), doenças mentais (4,8% dos casos de TB *versus* 1,4% dos controlos; RP de 1,87 (IC de 95%, 1,52 a 2,12)), doenças infecciosas que não a TB (4,9% dos casos de TB *versus* 1,5% dos controlos; RP de 1,78 (IC de 95%, 1,53 a 2,06)), doenças dermatológicas (4,8% dos casos de TB *versus* 1,8% dos controlos; RP de 1,66 (IC de 95%, 1,43 a 1,91)) e doenças gastrointestinais (11,3% dos casos de TB *versus* 5,1% dos controlos; RP de 1,44 (IC de 95%, 1,31 a 1,59)). As neoplasias e doenças cardíacas eram ambas mais frequentes entre os casos de TB do que entre os controlos, mas não significativas em termos estatísticos. O suplemento 1 disponível *online* apresenta uma descrição completa de comorbilidades pré e pós-diagnóstico agrupadas em categorias CID-10 principais e por categoria patológica individual.

Mortalidade por idade e sexo

A mortalidade geral na coorte total é ilustrada na figura 2. O RR de morte foi de 2,45 (2,31; 2,59), refletindo sobretudo uma elevada mortalidade nos primeiros 2 anos após o diagnóstico de TB.

O óbito constituiu uma circunstância rara em indivíduos com menos de 20 anos de idade, tanto entre os casos de TB como entre os controlos; neste grupo etário não se observou nenhuma diferença significativa em termos de mortalidade. Para todos os grupos etários acima dos 20 anos de idade, a mortalidade foi significativamente mais elevada entre os casos de TB do que entre os controlos (quadro 1 e suplemento 2 disponível *online*). Embora a mortalidade absoluta aumentasse com a idade, a mortalidade relativa foi mais elevada entre adultos jovens dos 30 aos 39 anos de idade, conforme indicado por um RR de 8,70 (5,53; 13,69) (quadro 1). A mortalidade foi mais elevada entre os homens do que entre as mulheres, conforme indicado por um RR de 3,58 (3,27; 3,92) para os homens e de 3,01 (2,69; 3,36) para as mulheres.

Impacto da pontuação do DCC, localização da TB e rendimento sobre a mortalidade

Dos 6713 casos de TB e 28 217 controlos com informações pré-diagnóstico disponíveis, 1512 (22,5%) doentes com TB e 2581 (9,1%) controlos faleceram. O padrão de mortalidade foi influenciado pelo ónus das comorbilidades antes do diagnós-

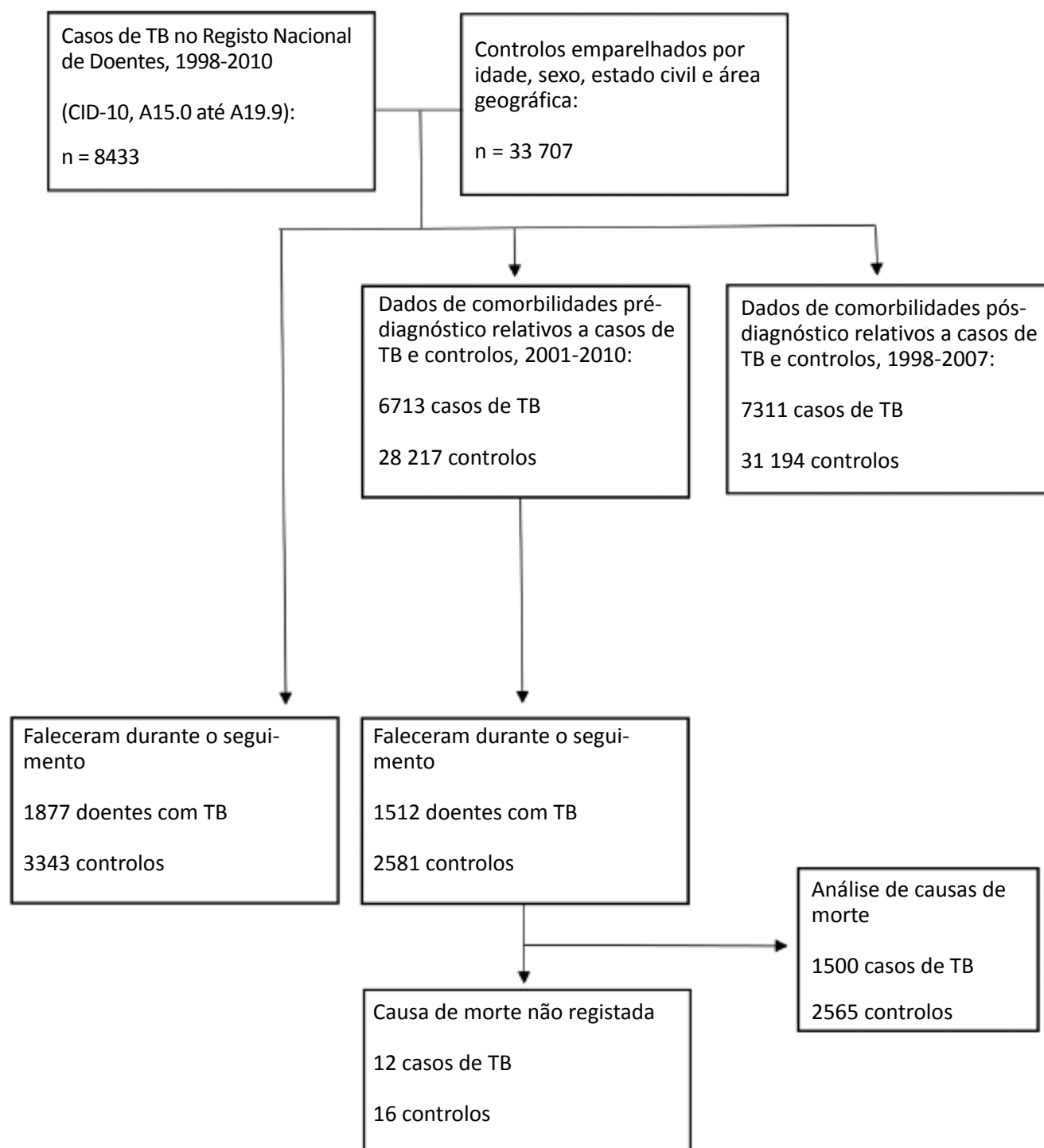


Figura 1 Inclusão de doentes com TB e controlos emparelhados para análises de sobrevivência e comorbilidades. CID-10, Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10.^a Revisão.

tico e pela localização da TB (figura 3). A mortalidade foi significativamente mais elevada entre os casos de TB do que entre os controlos quando o DCC era 0 (estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier ao fim de 5 anos: 0,85 (0,84; 0,86) *versus* 0,95 (0,948; 0,953)) e pontuação de 1 a 2 (0,55 (0,49; 0,60) *versus* 0,67 (0,63; 0,70)). Com uma pontuação no DCC de 3 ou mais, foi observada uma tendência insignificante de sobrevivência inferior nos grupos de controlo (estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier ao fim de 5 anos: 0,40 (0,24; 0,57) *versus* 0,35 (0,21; 0,48)). Mais importante ainda, no entanto, os grupos com uma pontuação de 3 ou mais no DCC incluíam poucos indivíduos; 114 (1,7%) casos de TB e 115 (0,4%) controlos. Comparativamente com os controlos, a mortalidade aumentou significativamente para todas as formas de TB (figura 3 e quadro 2). O ajuste para a pontuação no DCC não alterou esta correlação significativamente; o RR ajustado para o DCC foi de 3,36 (3,11; 3,64) para TBP, 1,84 (1,48;

2,30) para TBEP e 15,30 (6,34; 36,93) para TB do sistema nervoso central (SNC). Uma análise de riscos proporcionais de Cox envolvendo apenas casos de TB confirmou que a TB do SNC acarretava uma mortalidade significativamente elevada, enquanto a TBEP acarretava uma mortalidade menor do que a TBP (quadro 2). Adicionalmente, esta análise confirmou que a pontuação no DCC, a idade e o sexo masculino constituíam fatores de risco de mortalidade, enquanto o rendimento acrescido estava associado a uma reduzida mortalidade.

Causas de morte

Informações sobre as causas de morte estavam disponíveis para 1500 doentes com TB e 2565 controlos que faleceram durante o seguimento. A doença oncológica não pulmonar constituiu a principal causa de morte em ambos os grupos, embora tivesse sido significativamente mais frequente entre os controlos do

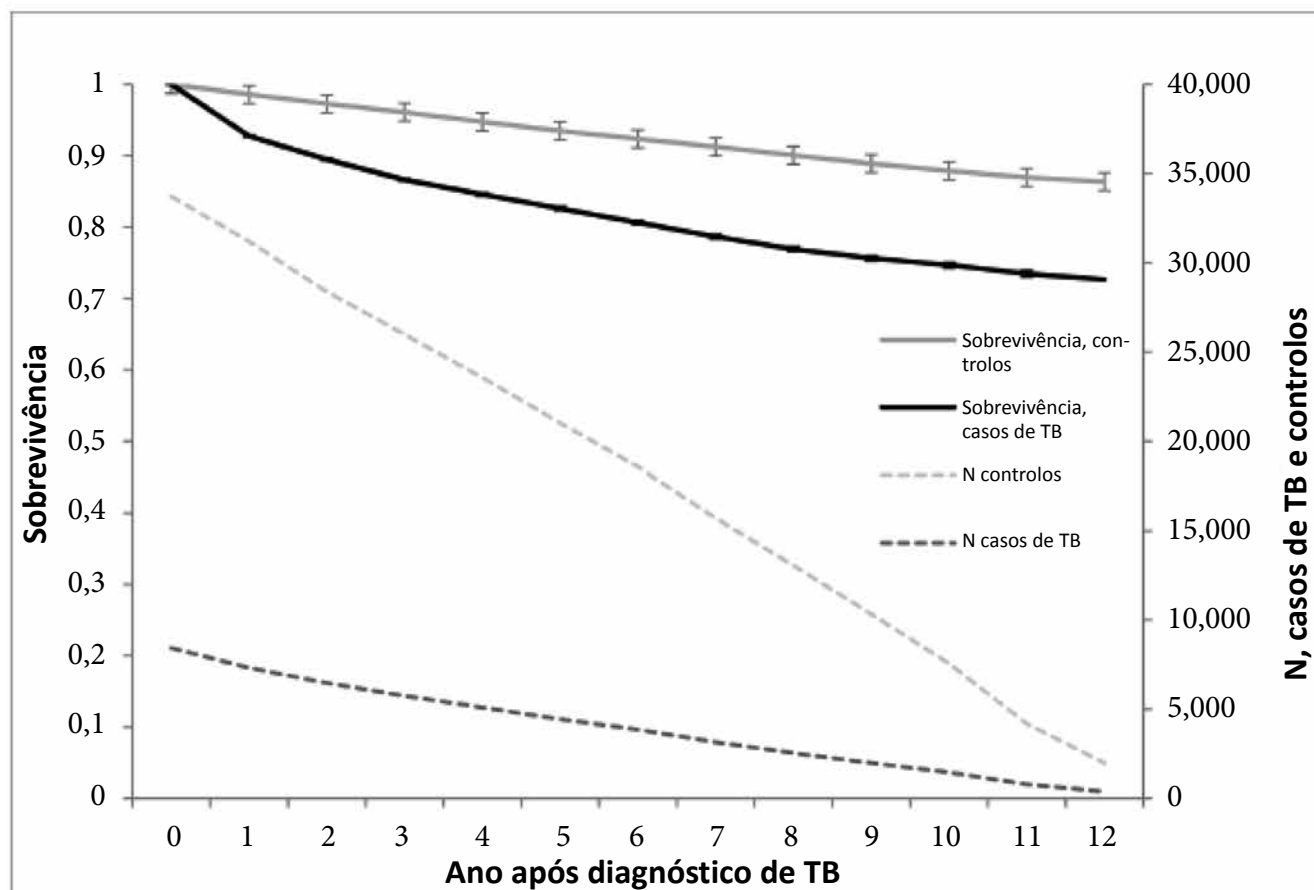


Figura 2 Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (eixo vertical esquerdo) e número de casos de TB e controles emparelhados (eixo vertical direito) até 12 anos após o diagnóstico de TB ou inclusão como controles. Casos: caso de TB com um diagnóstico no espectro A15 a A19 na CID-10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10.^a Revisão) no período 1998–2010. Controles: controles emparelhados por idade, sexo, estado civil e área geográfica.

que entre os casos de TB (quadro 3). Entre os casos de TB, as doenças oncológicas não pulmonares foram seguidas pela DPOC (incluindo exacerbações), TB e doença oncológica pulmonar como causas de morte mais frequentes. A DPOC, a TB e a doença oncológica pulmonar foram, todas, causas de morte mais frequentes entre os casos de TB do que entre os controles.

DISCUSSÃO

Apresentamos aqui os achados de um estudo baseado em registros, retrospectivo e nacional, relatando as comorbidades, sobrevivência e causas de morte entre doentes dinamarqueses com TB e controles emparelhados. Verificamos que as comorbidades eram mais frequentes entre doentes com TB do que entre os controles emparelhados, antes e também depois do diagnóstico de TB. As comorbidades relatadas com maior frequência foram as doenças respiratórias, as quais foram significativamente mais frequentes entre os doentes com TB do que entre os controles emparelhados. Comparativamente com os controles emparelhados, a sobrevivência geral foi inferior nos casos de TB. A mortalidade absoluta aumentou com o aumento do número de comorbidades e com o aumento da idade; mas observaram-se diferenças relativas elevadas em doentes com um baixo ónus de comorbidades, bem como em adultos mais jovens. As doenças oncológicas não pulmonares constituíram as causas de morte mais frequentes entre os doentes com TB, bem como entre os controles. Estas foram seguidas pela DPOC, TB e doença oncológica pulmonar como causas de morte mais frequentes entre os doentes com TB, e por AVC, doença cardíaca e doença oncológica pulmonar entre os controles.

A maior frequência de doenças respiratórias entre doentes com TB nos 3 anos anteriores ao diagnóstico de TB tem de ser analisada com maior detalhe. As doenças respiratórias incluíam DPOC e asma, mas também pneumonia; em alguns casos, esta última pode constituir a apresentação inicial de um quadro clí-

nico que mais tarde se revela ser TBP. Apesar de tudo, conforme pode ser calculado a partir do suplemento 1 disponível *online*, as doenças respiratórias continuaram a ser substancialmente mais frequentes entre os casos de TB do que entre os controles após exclusão de diagnósticos de pneumonia. Em grande medida, é provável que isto reflita fatores de risco partilhados, sendo o mais importante o tabagismo. O tabagismo aumenta significativamente o risco de infeção TBP, bem como o risco de TB ativa.¹⁹ A deficiente capacidade dos macrófagos alveolares para controlar o crescimento intracelular de MTB em fumadores pode explicar, parcialmente, este achado.²⁰ Adicionalmente, evidências crescentes sustentam que a DPOC constitui um fator de risco de TB além do que é explicável por padrões de tabagismo^{21, 22}; consequentemente, vários estudos verificaram que o risco de TB é especialmente elevado em doentes medicados com doses elevadas de corticosteroides inalados.^{22, 23} Contudo, é necessário prestar uma cuidadosa atenção ao facto de os esteroides em doses elevadas serem prescritos sobretudo a doentes com DPOC grave e, também, à possibilidade de a prescrição de esteroides ser iniciada com base em crescentes sintomas pulmonares que mais tarde podem vir a revelar-se serem devidos a TB co-ocorrente.

Outros grupos patológicos que foram observados mais frequentemente entre doentes com TB incluíam doenças gastrointestinais, doenças cutâneas e, em menor grau e sem significado, malignidades. Vários mecanismos podem explicar estes achados e a causalidade nem sempre é óbvia dado a TB poder dar origem a sintomas vários meses antes de ser diagnosticada.²⁴ Todos os grupos de diagnósticos da CID-10 acima mencionados podem conduzir a supressão imunitária, quer devido ao mecanismo patológico em si, quer devido à utilização de tratamento imunossupressor, incluindo corticosteroides.²⁵ Os grupos de diagnósticos podem, no entanto, representar igualmente fatores de risco partilhados, como também é o caso no que respeita a doen-

Quadro 1 Quotas de casos de TB e controlos que faleceram durante o seguimento por grupos etários e de sexo e por apresentação clínica de TB, e correspondentes taxas de risco de mortalidade

	Casos		Controlos			
	N	Quota de óbitos (%)	N	Quota de óbitos (%)	RR	IC de 95%
Grupo etário (anos)						
0-9	374	0,5	1609	0,2	2,84	(0,47; 17,03)
10-19	459	0,7	2116	0,2	4,09	(0,83; 20,30)
20-29	786	1,7	3474	0,3	7,51	(2,98; 18,88)
30-39	1137	5,1	4883	0,6	8,70	(5,53; 13,69)
40-49	1139	14,0	4747	2,8	5,85	(4,60; 7,44)
50-59	944	27,6	3813	6,1	5,68	(4,71; 6,85)
60-69	737	40,8	3010	12,5	4,34	(3,68; 5,11)
70-79	723	56,0	2911	30,0	2,61	(2,29; 2,96)
80+	414	74,6	1654	55,6	2,00	(1,73; 2,31)
Sexo						
Masculino	3750	24,8	15681	9,7	3,58	(3,27; 3,92)
Feminino	2963	19,6	12536	8,4	3,01	(2,69; 3,36)
Localização da TB						
TB pulmonar	5336	23,7	21136	9,7	3,55	(3,28; 3,83)
TB extrapulmonar	1064	12,7	4219	7,5	2,01	(1,62; 2,49)
TB do sistema nervoso central	106	26,4	421	2,9	15,76	(6,88; 36,09)
Todos (N)	6713		28217			

ças respiratórias; por exemplo, o tabagismo aumenta o risco de muitas doenças não pulmonares, bem como de doenças como a artrite reumatoide.²⁶ As doenças endócrinas, sobretudo a diabetes *mellitus*, também se revelaram mais frequentes entre casos de TB do que entre os controlos. A diabetes constitui um fator de risco bem conhecido de TB ativa²⁷, bem como de reativação de ILTB.²⁸ Também pode existir um efeito confundidor do maior risco de diabetes entre os cidadãos socialmente marginalizados que também apresentam risco de TB.²⁹ O mesmo padrão aplica-se ao alcoolismo, o que implica um elevado risco de TB,³⁰ o qual é também, provavelmente, um efeito de uma resposta imunitária adaptativa comprometida.³¹ Apesar de estudos realizados com ratos suportarem um risco real, acrescido, de progressão para TB ativa associado ao aumento do consumo de álcool,³² o alcoolismo está também estreitamente relacionado com a marginalização social e grupos populacionais com uma elevada incidência de TB. No sistema de classificação da CID-10, o alcoolismo está agrupado sob a categoria de doenças mentais. No nosso estudo, as doenças mentais também se revelaram significativamente sobre representada entre os casos de TB, e o alcoolismo constituiu o diagnóstico individual de maior prevalência neste grupo. No entanto, o alcoolismo também pode afetar outras categorias patológicas. Por exemplo, a elevada prevalência de doenças gastrointestinais pode refletir doença hepática devida ao alcoolismo.

A mortalidade geral revelou-se aumentada entre os doentes com TB, o que é ilustrado por RR de 2,45. Isto está de acordo com estudos anteriores de países de elevado rendimento^{33, 34}, que descobriram que os fatores de risco de mortalidade incluem comorbilidades não infecciosas, positividade de esfregaços de expectoração e alcoolismo ou toxicodependência.³⁴ No presente estudo, o ónus das comorbilidades, avaliado pela pontuação no DCC, afetou de forma significativa a mortalidade. Com um baixo ónus de comorbilidades, a mortalidade geral foi baixa, mas significativamente mais elevada entre casos de TB do que entre os controlos. Isto requer consideração; pode, em certa medida, representar mortalidade decorrente da TB, sobretudo entre cidadãos socialmente marginalizados que recorrem tardiamente ao tratamento. No grupo com uma elevada pontuação no DCC, a sobrevivência geral foi fraca e não significativamente diferente entre casos de TB e controlos. Este grupo incluía provavelmente vários doentes com doenças malignas ou outras doenças potencialmente fatais que desenvolveram TB devido a imunidade comprometida. De igual modo, os meticulosos procedimentos de diagnóstico aplicados a doentes com suspeita de TB podem aumentar a taxa de deteção da mesma em fases tardias da doença, o que poderá enviesar os casos de TB no sentido das categorias de

doentes com doença mais grave. No que se refere à aplicação do DCC, deve ter-se em atenção que a infeção pelo VIH não produz, por si, uma pontuação elevada, enquanto a SIDA produz uma elevada pontuação no DCC. Dado a TB ser uma doença definidora de SIDA, qualquer doente infetado pelo VIH acabará por revelar uma elevada pontuação no DCC. Embora esta seja uma situação séria, estes doentes podem ter um prognóstico melhor do que os doentes com uma elevada pontuação devida a doenças malignas, e assim por diante, e isto pode contribuir para a tendência no sentido de uma melhor sobrevivência entre os doentes com TB neste grupo. Por outro lado, a TB devida a infeção pelo VIH constitui uma manifestação rara na Dinamarca, com uma mediana de nove casos por ano durante o período do estudo.³⁵

Observámos uma sobrevivência drasticamente afetada entre os casos de TB com menos de 40 anos de idade; e quando considerados os casos de TB isoladamente, o aumento do rendimento revelou estar significativamente associado a uma melhor sobrevivência. É bem conhecido que a TB constitui especial motivo de preocupação entre cidadãos jovens, socialmente marginalizados, entre os quais se considera que o elevado grau de agrupamento se deve a transmissão ativa.³⁶ Os nossos achados sugerem igualmente que a mortalidade constitui um sério motivo de preocupação nestes grupos, podendo especular-se que uma grande parte dos 12% de óbitos entre casos de TB, nos quais a TB foi relatada como sendo a causa de morte, ocorreu nestes grupos. Estudos adicionais sobre o risco de morte diretamente relacionada com a TB entre diferentes grupos etários e categorias socioeconómicas poderão melhorar definitivamente a nossa compreensão do risco de resultados desfavoráveis em grupos específicos de doentes com TB, tal como o permitirão estudos adicionais sobre a mortalidade a curto e longo prazo e as correspondentes causas de morte.

No nosso estudo, a TB do SNC representou 1,6% dos casos de TB. Em linha com estudos anteriores,³⁷ a TB do SNC representou uma mortalidade substancialmente mais elevada do que a TBP e a TBEP, o que sublinha a natureza grave desta doença. A TBP revelou uma mortalidade mais elevada do que a TBEP, o que pode refletir um efeito etário, bem como uma tendência no sentido de maior risco de TBP entre doentes com TB em grupos de alto risco socialmente marginalizados.³⁶

O nosso estudo baseou-se em registos e apresenta limitações no que respeita aos dados adquiridos. Em primeiro lugar, ao extrair casos de TB a partir de diagnósticos registados, baseamo-nos no relato correto dos diagnósticos por parte dos médicos, dado os registos não conterem informações clínicas ou microbiológicas que poderiam ser utilizadas para validar os diagnósticos. No Registo Nacional de Tuberculose (*Statens*

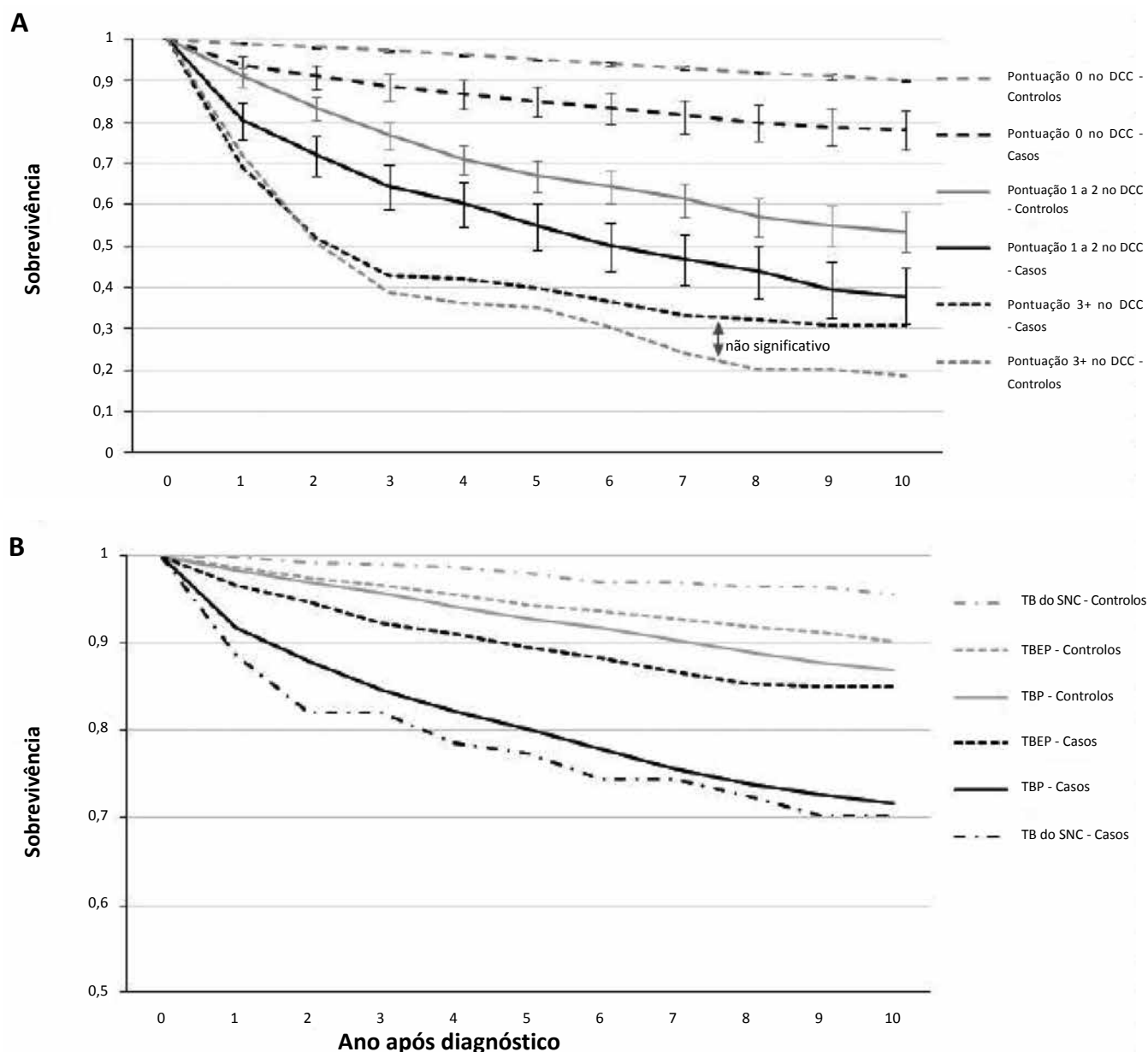


Figura 3 Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para casos de TB e controlos emparelhados, estratificadas por pontuação no DCC com base em informações nos 3 anos anteriores ao diagnóstico de TB ou inclusão como controlo (A) e estratificadas por localização da TB (B). As barras verticais representam IC de 95%. No painel B, as diferenças caso-controlo foram significativas em todos os três grupos patológicos. SNC, sistema nervoso central; DCC, Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson; TBEP, TB extrapulmonar; TBP, TB pulmonar.

Serum Institut, Copenhaga), foram notificados 5594 casos de TB durante o período do estudo.³⁵ Esta lacuna pode ser explicada por diagnósticos falsamente positivos na nossa coorte, bem como por uma subnotificação no registo nacional de TB. Em países comparáveis, estudos anteriores detetaram uma subnotificação de TB variando dos 7 aos 27%.^{38,39} Um estudo anterior avaliou os diagnósticos de TB do RND e verificou que os diagnósticos tinham valor preditivo suficiente (valor preditivo positivo)⁴⁰ mas, tendo em consideração a lacuna aqui demonstrada, um estudo que avaliasse os registos de doentes de doentes não notificados com um diagnóstico de TB poderia esclarecer os fatores de risco de subnotificação, bem como os padrões de mortalidade específicos neste grupo. Em segundo lugar, dado o período do nosso estudo ter terminado em 2010, pode argumentar-se que os nossos dados não representam tendências atuais. Contudo, as tendências da TB não se alteraram significativamente na Dinamarca desde 2010,³⁵ e, por conseguinte, estamos inclinados a acreditar que a utilização de um período de estudo de 12 anos elimina flutuações de ano para ano no que respeita aos padrões de TB. Em terceiro lugar, uma «rasteira» normal em estudos de caso-controlo é a presença de casos entre os controlos. Com uma incidência de TB de 6,5 por 100 000/ano na Dinamarca, consideramos que o risco

de casos de TB não notificados no grupo de controlo é bastante baixo. Apesar de tudo, detetámos um único doente no grupo de controlo que foi notificado como falecido em resultado de TB. A partir dos nossos dados baseados em registos, não é possível determinar se isto representou um caso de TB não notificado ou uma causa de morte incorretamente relatada. Em quarto lugar, emparelhámos casos e controlos por idade, sexo, estado civil e área geográfica. Pode argumentar-se que o emparelhamento por nível de escolaridade, rendimento ou outros fatores socioeconómicos possibilitaria uma estimativa mais precisa dos fatores de risco relacionados com a TB; no entanto, isto também nos impediria de analisar o rendimento como um fator de risco de morte, e de discutir a importância dos efeitos socioeconómicos sobre a mortalidade relacionada com a TB.

Em conclusão, demonstrámos que a sobrevivência geral de doentes dinamarqueses com TB é gravemente inferior à revelada por controlos emparelhados. O risco relativo de morte após um diagnóstico de TB é elevado, em particular entre adultos jovens e entre doentes com um baixo ónus de comorbilidades, enquanto o risco absoluto de morte aumenta com a idade e o ónus de comorbilidades. O facto de a TB continuar a constituir uma causa de morte frequente entre doentes dinamarqueses

Quadro 2 RR bruto e ajustado de morte entre doentes dinamarqueses com TB por localização da TB. O RR ajustado incluiu comorbilidades (por pontuação no Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson), sexo, idade e rendimento como variáveis explanatórias num modelo de riscos proporcionais de Cox múltiplo

	RR ajustado	IC de 95%	Localização da TB	IC de 95%
Localização da TB				
TB pulmonar	Ref		Ref	
TB do sistema nervoso central	1,19	(0,80; 1,76)	1,78	(1,19; 2,66)
TB extrapulmonar	0,53	(0,44; 0,64)	0,59	(0,49; 0,72)
Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson (por aumento pontual)	1,36	(1,31; 1,42)	1,27	(1,21; 1,34)
Sexo masculino	1,28	(1,14; 1,43)	1,47	(1,31; 1,65)
Idade (por ano de aumento)	1,06	(1,06; 1,07)	1,06	(1,06; 1,07)
Rendimento (por aumento logarítmico)	0,97	(0,93; 1,01)	0,83	(0,79; 0,87)

Quadro 3 Causas de morte entre casos de TB e controlos que faleceram durante o seguimento

Grupo	Casos			Casos			Valor p
	N	Quota (%)	Ordem	N	Quota (%)	Ordem	
Doença oncológica, outras	207	13,81	1	505	19,70	1	<0,001
DPOC	202	13,48	2	130	5,07	6	<0,001
TB	175	11,67	3	1	0,04	19	<0,001
Doença oncológica pulmonar	165	11,01	4	146	5,69	5	<0,001
Doença cardíaca	161	10,74	5	502	19,58	2	<0,001
Outras*	141	9,41	6	353	13,77	3	<0,001
Quadros clínicos relacionados com alcoolismo	109	7,27	7	78	3,04	10	<0,001
AVC	58	3,87	8	208	8,11	4	<0,001
Encontrado morto, causa desconhecida	45	3,00	9	128	4,99	7	0,003
Pneumonia	45	3,00	10	87	3,39	9	0,497
Outras infeções (não TB)	41	2,74	11	66	2,57	12	0,757
Diabetes mellitus	34	2,27	12	55	2,15	13	0,796
Doenças pulmonares intersticiais	32	2,13	13	16	0,62	18	<0,001
Distúrbios abdominais	22	1,47	14	71	2,77	11	0,007
Demência	14	0,93	15	88	3,43	8	<0,001
Insuficiência renal	14	0,93	16	29	1,13	15	0,554
Doenças hepáticas, não relacionadas com alcoolismo	11	0,73	17	25	0,98	16	0,429
Doenças hematológicas	9	0,60	18	21	0,82	17	0,432
Neurologia (não AVC)	7	0,47	19	54	2,11	14	<0,001
Toxicodependência	7	0,47	20	1	0,04	20	0,003

* «Outras» inclui várias causas de morte diferentes, cada uma representando um baixo número absoluto.

com TB sublinha a importância de se consagrar uma atenção permanente à deteção e tratamento precoces da doença, mesmo em países de baixa incidência e elevado rendimento.

CONCLUSÃO

A mortalidade é elevada entre doentes com TB, também entre doentes mais jovens e entre doentes com um baixo ónus de comorbilidades. A TB em si é uma causa de morte frequente.

Agradecimentos Agradecemos à Associação Pulmonar Dinamarquesa por apoiar o estudo através de uma concessão pessoal ao primeiro autor, e agradecemos a Morten Pilegaard pela edição de idiomas.

Contribuições AF e AL: planeamento, estatística, redação e discussão. OH e CW: planeamento, redação e discussão. RI: estatísticas e redação.

Financiamento AF foi apoiado por uma bolsa da Associação Pulmonar dinamarquesa.

Conflitos de interesses Nada a declarar

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

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

REFERÊNCIAS

- WHO. Global tuberculosis Report 2015. 2015 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 18 Feb 2016).
- European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015, 2015.
- Stærke NB, Hilberg O, Wejse C, et al. Latent tuberculosis infection is prevalent among socially marginalised citizens in Aarhus, Denmark. *Dan Med J* 2016;63:4–8.
- Jensen SG, Olsen NW, Seersholm N, et al. Screening for TB by sputum culture in high-risk groups in Copenhagen, Denmark: a novel and promising approach. *Thorax* 2015;70:979–83.
- Swaminathan S, Ramchandran R, Baskaran G, et al. Risk of development of tuberculosis in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:839–44.
- Bridson T, Matthiessen A, Owens L, et al. Diabetes: a Contributor to tuberculosis in Tropical Australia. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93:547–8.
- Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009;9:737–46.
- Linnroth K, Williams BG, Stadlin S, et al. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:289.
- Lin HH, Ezzi M, Chang HY, et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:475–80.
- Jayes L, Haslam PL, Gratzou CG, et al. SmokeHaze: systematic reviews and Metaanalyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164–79.
- O'Toole RF, Shukla SD, Walters EH. TB meets COPD: an emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis* 2015;95:659–63.
- Everatt R, Kuzmickiene I, Davidaviciene E, et al. Incidence of lung Cancer among patients with tuberculosis: a nationwide cohort study in Lithuania. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:757–63.
- Nagavici BL, de Gelder R, Martikainen P, et al. Inequalities in tuberculosis mortality: long-term trends in 11 European countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:574–81.
- Fløe A, Hilberg O, Wejse C, et al. The economic burden of tuberculosis in Denmark 1998–2010. cost analysis in patients and their spouses. *Int J Infect Dis* 2015;32:183–90.
- Pedersen CB. The danish civil Registration System. *Scand J Public Health* 2011;39:22–5.
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45:613–9.
- Sundararajan V, Henderson T, Perry C, et al. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1288–94.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2007;60:1344–9.
- Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335–42.
- O'Leary SM, Coleman MM, Chew WM, et al. Cigarette smoking impairs human pulmonary immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1430–6.
- Inghammar M, Ekblom A, Engström G, et al. COPD and the risk of tuberculosis--a population-based cohort study. *PLoS One* 2010;5:1–7.
- Lee CH, Lee MC, Shu CC, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:194.
- Shu CC, Wu HD, Yu MC, et al. Use of high-dose inhaled corticosteroids is associated with pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine* 2010;89:53–61.
- Leutscher P, Madsen G, Erlandsen M, et al. Demographic and clinical characteristics in relation to patient and health system delays in a tuberculosis low-incidence country. *Scand J Infect Dis* 2012;44:29–36.
- Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:19–26.
- Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70–81.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008;5:e152.
- Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:529–33.
- Andersen I, Brønnum-Hansen H, Kriegerbaum M, et al. Increasing illness among people out of labor market - A Danish register-based study. *Soc Sci Med* 2016;156:21–8.
- Hudolin V. Tuberculosis and alcoholism. *Ann N Y Acad Sci* 1975;252:353–64.
- Palasa S, Barr T, Messaoudi I. Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. *Alcohol Res* 2015;37:185–97.
- Mason CM, Dobard E, Zhang P, et al. Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2004;72:2556–63.
- Christensen AS, Roed C, Andersen PH, et al. Long-term mortality in patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol* 2014;6:405.
- Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:871–85.
- Surveillance in Denmark. Statens Serum Inst. 2016 <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Sygdomsovervaagning.aspx> (accessed 12 Jul 2016).
- Kamper-Jørgensen Z, Andersen AB, Kok-Jensen A, et al. Clustered tuberculosis in a low-burden country: nationwide genotyping through 15 years. *J Clin Microbiol* 2012;50:2660–7.
- Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:243–61.
- Pillay J, Clarke A. An evaluation of completeness of tuberculosis notification in the United Kingdom. *BMC Public Health* 2003;3:31.
- Baumann I, Bugiani M, Gregori D, et al. Undetected burden of tuberculosis in a lowprevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:415–21.
- Leegaard A, Riis A, Kornum JB, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2011;34:2530–5.



The right clinical information, right where it's needed

BMJ Best Practice is a decision-support tool for use at the point of care.

- Thousands of diagnoses and diagnostic tests
- Systematic reviews from *BMJ Clinical Evidence*
- Seamless links to drug information
- Information organised by patient type
- Over 250 patient information leaflets
- Remote access at no extra cost

Try *BMJ Best Practice* today
bestpractice.bmj.com/trial

ARTIGO ORIGINAL

Prevalência de sintomas semelhantes aos da asma com o envelhecimento

Debbie Jarvis,^{1,2} Roger Newson,³ Christer Janson,⁴ Angelo Corsico,⁵ Joachim Heinrich,⁶ Josep M Anto,^{7,8,9,10} Michael J Abramson,¹¹ Anne-Marie Kirsten,¹² Jan Paul Zock,^{7,8,9} Roberto Bono,¹³ Pascal Demoly,^{14,15} Bénédicte Leynaert,¹⁶ Chantal Raheerison,¹⁷ Isabelle Pin,^{18,19} Thorarinn Gislason,^{20,21} Rain Jogi,²² Vivi Schlunssen,^{23,24} Cecilie Svanes,^{25,26} John Watkins,^{27,28} Joost Weyler,²⁹ Antonio Pereira-Vega,³⁰ Isabel Urrutia,³¹ Jose A Gullón,³² Bertil Forsberg,³³ Nicole Probst-Hensch,³⁴ H Marike Boezen,³⁵ Jesús Martínez-Moratalla Rovira,^{36,37} Simone Accordini,³⁸ Roberto de Marco,³⁸ Peter Burney^{1,2}

► Material adicional é publicado apenas online. Para visualizar visite o jornal online (<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209596>).

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

Correspondência para

Professor Debbie Jarvis, Population Health and Occupational Disease, Imperial College, National Heart and Lung Institute, Emmanuel Kaye Building, London SW3 6LR, UK; d.jarvis@imperial.ac.uk

Recebido a 17 de outubro de 2017

Revisto a 15 de junho de 2017

Aceite a 19 de junho de 2017

Publicado primeiro online a 3 de outubro de 2017

RESUMO

Contexto A alteração na prevalência de sintomas semelhantes aos da asma em populações de adultos à medida que ficam mais velhos é, provavelmente, influenciada pelo tabagismo, pelos tratamentos para a asma e pela atopia.

Métodos O Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia recolheu informações sobre a prevalência de sintomas semelhantes aos da asma a partir de amostras representativas de adultos, dos 20 aos 44 anos de idade (29 centros em 13 países europeus e na Austrália), aquando do início do estudo e 10 e 20 anos depois (n = 7844). As alterações líquidas na prevalência de sintomas foram determinadas utilizando equações de estimativa generalizada (tendo em conta a não resposta através de ponderação de probabilidade inversa), seguidas por meta-análise de estimativas ao nível dos centros.

Achados Ao longo de 20 anos, a prevalência de «pieira» e «pieira na ausência de constipação» diminuiu (–2,4%, IC de 95%, –3,5 a –1,3%; –1,5%, IC de 95%, –2,4 a –0,6%, respetivamente), mas a prevalência de ataques de asma, de uso de medicação para a asma e de casos de febre dos fenos/alergias nasais aumentou (0,6%, IC de 95%, 0,1 a 1,11; 3,6%, IC de 95%, 3,0 a 4,2; 2,7%, IC de 95%, 1,7 a 3,7). As alterações foram semelhantes nos primeiros 10 anos comparativamente aos 10 anos subsequentes, exceto no que se refere aos casos de febre dos fenos/alergias nasais (aumento observado apenas nos primeiros 10 anos). Os decréscimos nestes sintomas relacionados com a pieira foram observados, em grande medida, no grupo que deixou de fumar, e foram observados nos indivíduos que tinham relatado febre dos fenos/alergias nasais aquando do início do estudo.

Interpretação Ao longo dos últimos 20 anos, os adultos europeus nascidos entre 1946 e 1970 sofreram menos pieira, embora tenha sido maior a probabilidade de relatos de ataques de asma, de uso de medicação para a asma e de casos de febre dos fenos. O decréscimo da pieira é largamente atribuível à cessação tabágica e não a uma melhoria dos tratamentos para a asma. Também pode ter sido influenciado por reduções na atopia com o envelhecimento.

CONTEXTO

São poucos os estudos longitudinais baseados na população que descreveram a evolução do impacto de sintomas e doenças respiratórias em populações de adultos à medida que envelhecem. O Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia II (ECRHS, do inglês *European Community Respiratory Health Survey*), um estudo multicêntrico de grandes

Mensagens-chave

Qual é a pergunta-chave?

► prevalência de sintomas semelhantes aos da asma alterou-se em populações de adultos jovens à medida que envelheceram?

Que conclusão foi alcançada?

► Em adultos jovens seguidos durante 20 anos, a prevalência de asma, utilização de medicação para a asma e casos de febre dos fenos/rinite alérgica autorrelatados aumentou, embora a prevalência de pieira tenha diminuído, em grande medida, devido a cessação tabágica.

Porque vale a pena ler este artigo?

► Esta investigação prospetiva, que inclui dados de seguimento sobre adultos, recolhidos ao longo dos últimos 20 anos, proporciona informações únicas, de âmbito europeu, sobre a evolução de sintomas semelhantes aos da asma em adultos, à medida que ficaram mais velhos.

dimensões de adultos jovens, baseado na comunidade e predominantemente realizado na Europa Ocidental, relatou que, ao longo de um período de 10 anos (1992–2002), a prevalência de pieira e de sintomas relacionados com a pieira diminuiu entre os participantes, embora, ao mesmo tempo, a prevalência de ataques de asma e de tratamento para a asma tenha aumentado.¹ Foi elaborada a hipótese de que o padrão de alterações, que foi observado em todos os países participantes, se deveu ao aumento da rotulagem (mais «asma») e aumento do tratamento (menos pieira) em pessoas com doença relativamente ligeira, possivelmente em resposta à adoção generalizada de diretrizes para o tratamento da asma nos anos 90 do século passado.

Na altura, parecia improvável que o decréscimo geral nos sintomas de pieira estivesse relacionado com uma menor atopia nas populações que estavam a envelhecer, dado existir um aumento contemporâneo na prevalência de alergias nasais autorrelatadas e serem poucas as evidências de alteração na IgE específica no soro

Para citar: Jarvis D, Newson R, Janson C, et al. Thorax 2018;73:37-48.

medida numa subamostra representativa de respondedores.² As alterações observadas no impacto dos sintomas podem ter ocorrido em resposta a cessação tabágica associada ao envelhecimento,³⁻⁵ impulsionada por um melhor controlo do tabaco durante os anos 90 do século passado, mas à data da publicação ainda não estavam disponíveis informações sobre os hábitos tabágicos do grupo do estudo.

O ECRHS completou agora os 20 anos de seguimento dos participantes (ECRHS III). No presente artigo, descrevemos as alterações verificadas na prevalência de sintomas respiratórios nestes adultos, ao longo do período de seguimento de 20 anos, e avaliamos a probabilidade de as alterações observadas na prevalência de sintomas estarem relacionadas com alterações no uso de medicação para a asma, alterações num marcador representativo de alergia (a presença de alergias nasais) ou alterações nos hábitos tabágicos. Relatamos os nossos achados em conformidade com as *Standards for Reporting of Observational Epidemiology* (Normas para Relato de Epidemiologia Observacional).

MÉTODOS

Participantes

Em 1990–1992, quarenta e oito centros participantes (sobretudo, mas não apenas na Europa Ocidental) selecionaram, cada um, uma área com uma população de, pelo menos, 150 000 pessoas. Pelo menos 1500 homens e 1500 mulheres, dos 20 aos 44 anos de idade, foram selecionados aleatoriamente de uma base de amostragem baseada na população e receberam um questionário sobre a ocorrência de sintomas e ataques de asma nos 12 meses anteriores, uso atual de medicação para a asma e presença de alergias nasais, incluindo febre dos fenos. Uma amostra aleatória de respondedores a este inquérito foi convidada a realizar testes adicionais, incluindo um questionário alargado administrado por um entrevistador e testes de função pulmonar.⁶

Em 2000–2002, vinte e nove (dos 48 originais) centros (14 países) enviaram o mesmo questionário breve para todos os indivíduos que tinham participado na avaliação clínica. Os métodos e os resultados^{1, 7-9} foram apresentados na íntegra noutro artigo. Em Melbourne, a amostra visada respondeu a questões idênticas contidas num questionário administrado por um entrevistador e, em Espanha (cinco centros), questões sobre febre dos fenos/alergias nasais foram apresentadas separadamente, através de questionário administrado por um entrevistador.

De 2008 a 2013, estes 29 centros (28 na Europa e 1 na Austrália) enviaram o mesmo questionário a todos os respondedores ao inquérito postal no ECRHS II (centros espanhóis; a população visada consistiu de respondedores à avaliação clínica realizada no ECRHS II). Nos centros que tinham disponíveis registos administrativos, em que a legislação de proteção de dados o permitia e em que tinha sido obtida aprovação ética, o questionário também foi enviado para os indivíduos elegíveis para o ECRHS II, mas que não tinham participado aquando do ECRHS II.

Foram recolhidas informações sobre os hábitos tabágicos, durante a avaliação clínica realizada no ECRHS I e no ECRHS II e a partir do inquérito postal realizado no ECRHS III. Em 26 centros, foram recolhidas informações sobre tosse crónica no inverno e expetoração crónica no inverno a partir da subamostra de respondedores às avaliações clínicas realizadas em cada fase do inquérito (tosse/expetoração crónica na «maioria dos dias e por um período máximo de 3 meses em cada ano», no inverno).

As questões relevantes presentes no inquérito postal são apresentadas no anexo suplementar 1 disponível *online*.

O fluxograma do estudo é apresentado na figura 1.

Métodos estatísticos

A alteração absoluta («líquida») dos sintomas por 10 anos de seguimento, nos indivíduos que responderam aos três inqué-

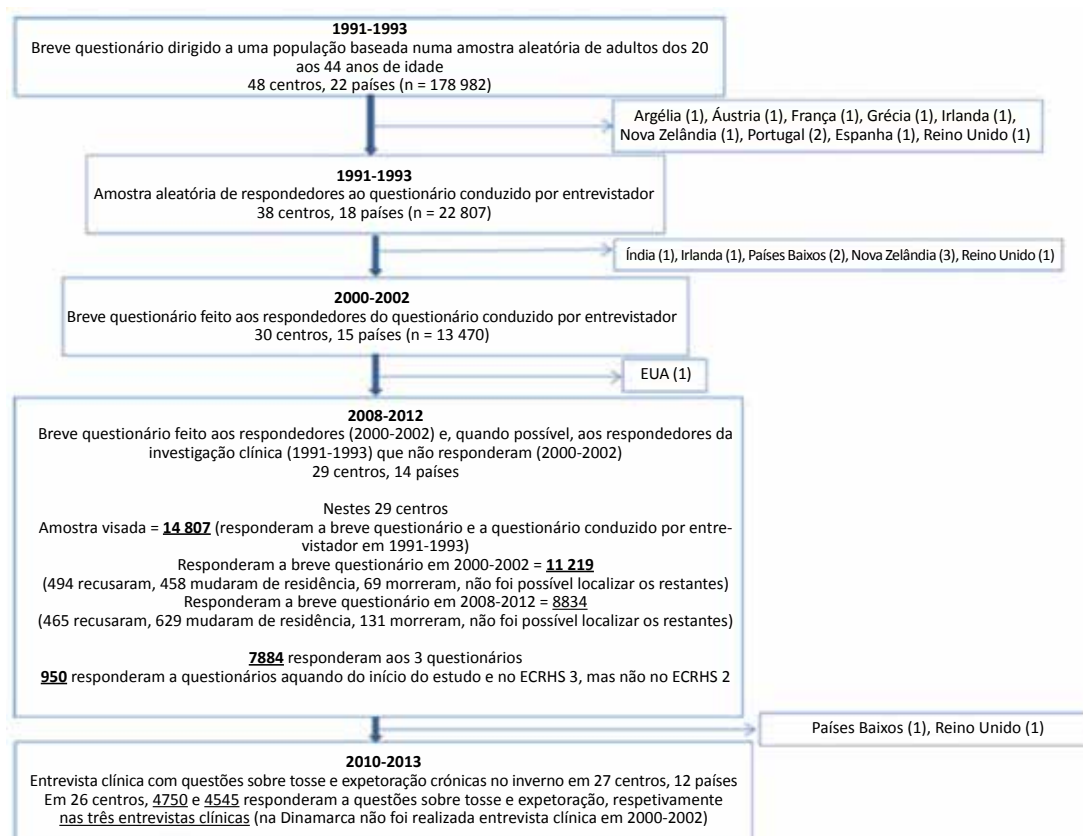


Figura 1 Fluxograma do estudo para participantes no ECRHS III, Canadá (6) e Polónia (1) não incluídos – primeiros dados submetidos após 1995. De referir que o ECRHS incluiu o seguimento de amostra não aleatória de indivíduos selecionados, porque tinham sintomas – este grupo não está incluído nesta análise. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

Quadro 1 Taxas de resposta para os ECRHS II e III na amostra visada (os que responderam ao ECRHS I)

País		Centro		Amostra visada*			Responderam ao ECRHS II†			Responderam ao ECRHS II e ao ECRHS III†			
		N	N	% da amostra visada	N	% da amostra visada	Seguimento médio (anos)	% de mulheres	Idade média no ECRHS III				
Islândia	Reiquiavique	563	445	79,0	357	63,4	20,2	56,0	53,4				
	Bergen	835	658	78,8	505	60,5	19,0	49,5	50,9				
	Umea	552	459	83,2	321	58,2	19,9	54,8	53,1				
	Uppsala	622	513	82,5	387	62,2	19,9	53,0	52,7				
Estónia	Gotemburgo	682	548	80,4	414	60,7	19,9	56,0	52,6				
	Tartu	431	352	81,7	229	53,1	18,2	58,5	49,4				
Dinamarca	Aarhus	394	321	81,5	263	66,8	18,5	54,8	51,4				
	Antuérpia, cidade	564	403	71,5	294	52,1	19,7	63,9	52,3				
Bélgica	Antuérpia, sul	558	432	77,4	350	62,7	20,5	52,9	54,0				
	Hamburgo	900	672	74,7	449	49,9	19,8	51,0	54,1				
Alemanha	Efurt	715	548	76,6	453	63,4	18,9	50,3	52,6				
	Groningen	208	63	30,3	34	16,3	21,3	50,0	59,8				
Países Baixos	Caerphilly	380	263	69,2	178	46,8	19,4	57,3	54,8				
	Norwich	473	408	86,3	258	54,5	20,2	61,2	54,5				
Reino Unido	Ipswich	448	389	86,8	234	52,2	19,9	56,4	54,3				
	Basileia	852	513	60,2	306	35,9	19,0	50,7	52,0				
Suíça	Bordéus	544	167	30,7	122	22,4	19,6	43,4	51,8				
	Paris	651	493	75,7	388	59,6	20,3	55,4	55,7				
França	Grenoble	473	417	88,2	376	79,5	20,5	47,1	55,6				
	Montpellier	456	285	62,5	177	38,8	19,3	53,1	56,1				
Espanha	Oviedo	357	310	86,8	175	49,0	18,7	51,4	53,1				
	Gadacão	486	429	88,3	316	65,0	19,1	52,5	50,9				
	Barcelona	392	314	80,1	205	52,3	18,8	59,5	51,5				
	Albacete	435	393	90,3	223	51,3	19,5	54,7	51,8				
Itália	Huelva	271	223	82,3	133	49,1	18,9	58,6	51,5				
	Verona	342	254	74,3	150	43,9	16,3	47,3	49,9				
	Pavia	310	288	92,9	156	50,3	20,1	50,6	55,0				
	Turim	244	176	72,1	80	32,8	19,9	53,8	54,4				
Austrália	Melbourne	669	483	72,2	351	52,5	19,8	55,6	54,3				
	Total	14807	11 219	75,8	7884	53,2	19,5	53,8	53,0				

* As amostras visadas são respondedores ao ECRHS I.

† Respondedores definidos como indivíduos que devolveram um questionário para o ECRHS II ou para o ECRHS II e III. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

Quadro 2 Prevalências brutas no início do estudo do ECRHS I e prevalências ponderadas de propensão inversa do ECRHS I com alteração da prevalência de sintomas respiratórios do ECRHS I para o ECRHS II, do ECRHS II para o ECRHS III e do ECRHS I para o ECRHS III

Sintoma com base no inquérito postal	Número de centros	Número de participantes	Prevalência bruta no ECRHS I (%)	Participantes	Prevalência bruta no ECRHS I (%)	Alteração líquida, ECRHS II-I (%)	Alteração líquida, ECRHS III-II (%)	Alteração líquida, ECRHS III-II (%) (IC de 95%)	p	P da heterogeneidade (%)	p da heterogeneidade
Pieira	29	14734	21,5	7738	21,3	-1,6	-0,6	-2,4 (-3,5 a -1,3)	0,00015	0,0	0,71
Pieira com falta de ar	29	14699	10,9	7630	10,1	-0,2	0,5	0,6 (-0,2 a 1,5)	0,12	0,0	0,61
Pieira sem constipação	29	14720	13,4	7662	12,7	-0,5	-0,8	-1,5 (-2,4 a -0,6)	0,0012	0,0	0,84
Acordou com aperto no peito	23	14365	14,3	6420	12,6	-0,5	-0,7	-1,3 (-3,0 a 0,3)	0,1	57,6	0,00033
Acordou com falta de ar	28	14361	6,3	7459	5,5	0,3	0,4	0,9 (-0,1 a 2,0)	0,071	50,6	0,0013
Acordou devido a ataque de tosse	21	14752	28,6	6279	27,8	-0,4	0,5	0,2 (-2,3 a 2,6)	0,91	65,0	0,000019
Ataque de asma	29	14745	3,9	7694	3,5	0,7	0,1	0,6 (0,1 a 1,1)	0,013	0,0	0,89
Uso atual de medicação para asma	27	14749	4,0	7069	3,5	2,0	1,5	3,6 (3,0 a 4,2)	3,6x10 ⁻³¹	0,0	0,56
Diagnostificado com asma	27	14711	5,5	7002	4,8	2,0	1,5	3,5 (2,9 a 4,2)	2,6x10 ⁻²⁵	0,0	0,94
Alergias nasais	27	14279	24,8	7020	23,2	2,8	-0,0	2,7 (1,7 a 3,7)	1,2x10 ⁻⁷	0,0	0,8
Sintoma com base em inquérito conduzido por entrevistador numa subamostra											
Tosse crônica no inverno	26	14698	7,7	4570	7,1	-0,3	1,4	1,1 (-0,3 a 2,5)	0,13	49,1	0,0027
Expetoração crônica no inverno	26	14665	6,3	4545	5,8	0,4	0,6	1,0 (-0,3 a 2,2)	0,12	40,1	0,019

Todas as estimativas de alteração durante os primeiros 10 anos de seguimento foram comparáveis com as estimativas publicadas em Chinn et al¹¹ (as quais não foram ajustadas para não resposta e incluíam alguns centros que não participaram no ECRHS III).

*Prevalência bruta em todos os participantes da amostra visada que responderam ao inquérito postal no ECRHS I.

Números apresentados em negrito se $p < 0,05$.

ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

De referir que as alterações nas estimativas do ECRHS I para o ECRHS III não são a soma de alterações do ECRHS I para o ECRHS II e do ECRHS II para o ECRHS III, devido à utilização da ponderação de variância inversa exigida pela meta-análise de DerSimonian e Laird.¹²

ritos, foi estimada utilizando um modelo logístico de equações de estimativa generalizada (GEE, do inglês *Generalised Estimating Equations*), com correlação permutável e variâncias de Huber.¹⁰ Dado a duração do seguimento ter variado entre centros, foi utilizada uma *spline* de referência quadrática¹¹ para estimar a prevalência de sintomas em cada população, em 1 de janeiro de 1991, 1 de janeiro de 2001 e 1 de janeiro de 2011. As análises foram realizadas nos centros e as estimativas foram combinadas utilizando meta-análise de efeitos aleatórios,¹² sendo a estatística I^2 ¹³ usada para avaliar a heterogeneidade entre centros.

Para ajustar para a não resposta, as análises foram realizadas empregando ponderações de resposta-propensão inversas,¹⁴ nas quais a «resposta» foi definida como «respondeu aos 3 inquéritos» e as probabilidades de resposta foram determinadas de forma multiplicativa (utilizando regressões logísticas independentes em cada centro) por idade, sexo, estado de tabagismo («Nunca», «Ex-fumador», «Fuma atualmente») e relato de pieira no ECRHS I. São apresentadas as estimativas destas análises ajustadas.

Análises complementares foram estratificadas por sexo (masculino ou feminino), por grupo etário aquando do ECRHS I (< 35 e > 35 anos), por utilização de tratamentos para a asma ao longo de todo o período do estudo (nunca, sempre), quatro grupos de tabagismo (não fumadores ao longo do período de seguimento, fumadores aquando do início do estudo e que tinham deixado de fumar durante o seguimento, fumadores ao longo do seguimento e ex-fumadores aquando do seguimento, com historial de tabagismo variável durante o estudo) e presença de febre dos fenos/alergias nasais aquando do início do estudo.

A análise estatística foi realizada utilizando o Stata.¹⁵

RESULTADOS

Resposta

O quadro 1 mostra, por centro, o número de participantes na amostra visada (respondedores à investigação clínica no ECRHS I), o número que respondeu ao ECRHS II e, destes, o número que respondeu ao ECRHS III. No geral, 53,2% (n = 7884) dos participantes na amostra visada respondeu aos três questionários, ao longo do período de 20 anos, e 950 (6,42%) responderam apenas aos questionários no ECRHS I e no ECRHS III. A resposta aos três questionários variou por centro (nove centros com resposta > 60% e quatro centros com menos de 40%). A idade média no seguimento foi de 53,0 anos, com alguma variação etária no seguimento entre centros, explicada por um ingresso tardio no ECRHS I em alguns centros (por exemplo, Tartu, Estónia). A resposta aos três inquéritos esteve fortemente relacionada com a idade mais avançada, o sexo feminino, o estado de não fumador e a ausência de pieira aquando do início do estudo. As taxas de resposta foram semelhantes nos indivíduos com e sem diagnóstico de asma (os que relataram «ataque de asma» ou «tratamento atual para asma»).

Alteração nos sintomas respiratórios

O quadro 2 mostra a alteração absoluta (ou «líquida») nos sintomas respiratórios, ajustada para não resposta durante o seguimento. São apresentadas as prevalências brutas e as prevalências ajustadas para não resposta aquando do início do estudo. É nestas últimas que se baseiam as estimativas de alterações. Para a maioria, mas não para todos os sintomas, as estimativas ajustadas foram marginalmente inferiores à prevalência bruta, refletindo a maior propensão dos indivíduos mais saudáveis para responder a inquéritos postais repetidos.

Ao longo do período de 20 anos, a prevalência num período de 12 meses de pieira e pieira na ausência de constipação caiu (alteração líquida da prevalência $-2,4\%$, IC de 95%, $-3,5$ a $-1,3$ e $-1,5\%$, IC de 95%, $-2,4$ a $-0,6\%$, respetivamente). Não se verificaram alterações na prevalência de «pieira com falta de ar», mas ocorreu um aumento líquido na prevalência de ataques de asma, uso atual de tratamentos para a asma (ver figura 2) e presença atual de febre dos fenos/alergias nasais. Estas observações foram consistentes em todos os centros ($p_{\text{heterogeneidade}} > 0,5$ em todos, $I^2 = 0$ em todos).

Para os outros sintomas semelhantes aos da asma (acordar com aperto no peito, acordar com falta de ar, acordar com tosse), o sentido e a magnitude das alterações da prevalência variaram

entre centros ($p_{\text{heterogeneidade}} < 0,01$, $I^2 > 50$), sem nenhum padrão geográfico óbvio ou consistente (ver as figuras suplementares E1a, E1b e E1c disponíveis [online](#)). Entre os participantes que concluíram a investigação clínica em cada um dos três inquéritos e facultaram informações sobre sintomas de bronquite crónica, verificaram-se pequenos aumentos não significativos na prevalência de tosse crónica no inverno e expetoração crónica no inverno, com alguma variação entre centros ($p_{\text{heterogeneidade}} = 0,0027$ e $0,019$, respetivamente; I^2 de 49,1% e 40,1%, respetivamente; ver as figuras suplementares E1d e E1e disponíveis [online](#)).

As alterações na prevalência de sintomas nos primeiros 10 anos de seguimento foram bastante semelhantes às alterações

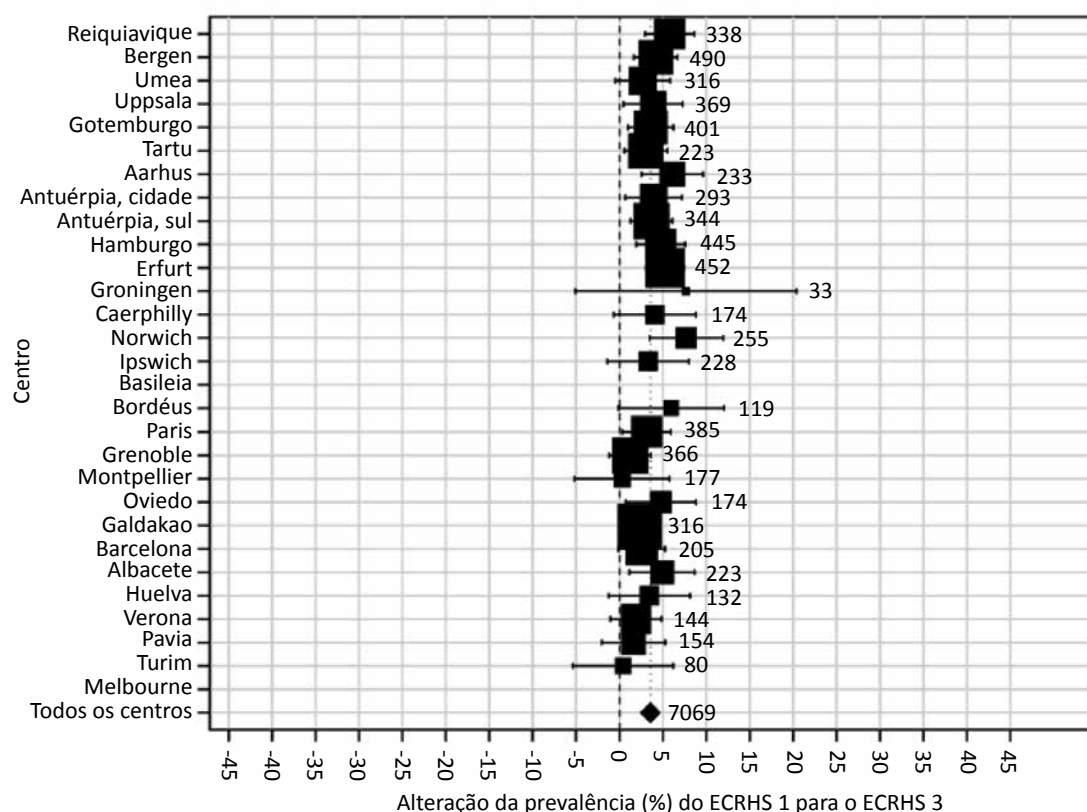


Figura 2 Alteração líquida da prevalência (%) de «uso atual de medicação para a asma» (prevalência no ECRHS III menos prevalência no ECRHS I) ajustada para não resposta e estimada por equações de estimativa generalizada. Não são apresentadas estimativas relativas a Melbourne, Austrália, ou Basileia, Suíça, dado não terem sido registadas informações sobre o uso de medicação para a asma durante o inquérito postal. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

observadas nos 10 anos de seguimento subsequentes ($p > 0,05$, ver figura 3), exceto no que se refere a febre dos fenos/alergias nasais (aumentos observados sobretudo nos primeiros 10 anos de seguimento, mas não nos subsequentes) e tosse crónica no inverno (onde se verificou o contrário).

Alteração nos sintomas por idade, sexo, historial de tabagismo, uso de tratamentos e atopia

O quadro 3 apresenta as alterações líquidas na prevalência de pieira, ataques de asma, uso de medicação para a asma e febre dos fenos/alergias nasais (ou seja, os sintomas que revelaram padrões de alteração consistentes em todos os centros) em sub-grupos específicos da população.

Comparativamente com os homens, as mulheres revelaram menores decréscimos nos sintomas de pieira e maiores aumentos no uso de medicação para a asma e febre dos fenos/alergias nasais, embora os IC de 95% se tenham sobreposto (por exemplo, *decréscimo* líquido na prevalência de pieira em homens: $-2,6\%$, IC de 95%, $-4,2$ a $-1,1$; em mulheres: $-1,9\%$, IC de 95%, $-3,6$ a $-0,3$; *aumento* líquido na prevalência de uso atual de medicação para a asma em homens: $2,5\%$, IC de 95%, $1,7$ a $3,4$; em mulheres: $3,9\%$, IC de 95%, $2,8$ a $5,0$). As alterações não estiveram relacionadas com a idade aquando do início do estudo,

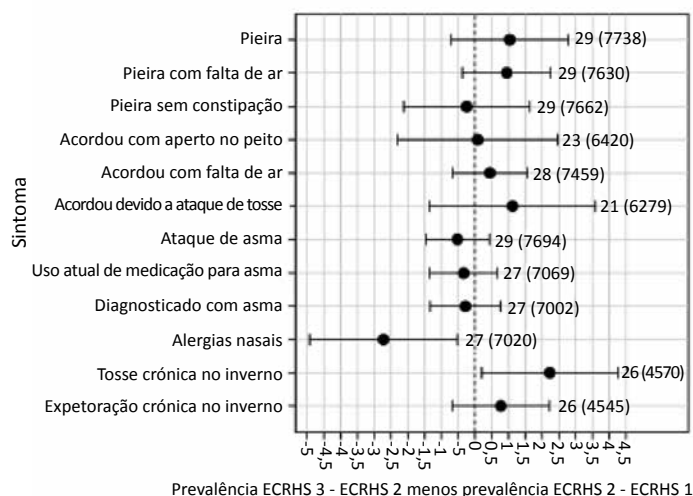


Figura 3 Comparação da alteração da prevalência nos primeiros 10 anos com a alteração da prevalência nos 10 anos de seguimento subsequentes (ou seja, alteração da prevalência no ECRHS III-II menos alteração da prevalência no ECRHS II) para todos os sintomas: ajustada para não resposta e estimada por equações de estimativa generalizada. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

exceto no que se refere a febre dos fenos/alergias nasais, onde os aumentos líquidos foram maiores nos participantes mais jovens no início do estudo (tal como foi notado no seguimento de 10 anos¹).

O padrão de alteração da prevalência de pieira diferiu pelo marcador representativo de atopia (relato de febre dos fenos/alergias nasais aquando do início do estudo), observando-se maiores decréscimos nos indivíduos com febre dos fenos/alergias nasais. Ocorreram aumentos líquidos na prevalência de ataques de asma entre os indivíduos que não tinham febre dos fenos/alergias nasais aquando do início do estudo (1,2%, IC de 95%, 0,8 a 1,7, $p = 1,6 \times 10^{-7}$) e ocorreram pequenos decréscimos líquidos, imediatamente abaixo dos níveis convencionais de significância (-1,5%, IC de 95%, -3,1 a 0,1, $p = 0,066$) nos indivíduos que tinham febre dos fenos/alergias nasais aquando do início do estudo.

Durante os primeiros 10 anos de seguimento, a prevalência de tabagismo diminuiu (informações recolhidas durante a entrevista clínica¹⁶). Essa prevalência baixou ainda mais durante os 10 anos de seguimento subsequentes, sendo observados decréscimos muito maiores em alguns países comparativamente com outros (alteração líquida da prevalência de tabagismo ativo ao longo de 20 anos: -16,6%; IC de 95%, -20,3 a -12,9%; $I^2 = 89,9\%$; $p_{\text{heterogeneidade}} = 5,0 \times 10^{-40}$; maior alteração em Reiquiavique, Islândia: -37,1%, IC de 95%, -42,6 a -31,6%; menor alteração em Basileia, Suíça: -2,0%, IC de 95%, -4,7% a 0,8%) (figura 4). Entre os indivíduos que deixaram de fumar durante o período do estudo, ocorreram maiores decréscimos na prevalência de pieira e pieira na ausência de constipação (figura 5), com um padrão de alteração semelhante para tosse crônica no inverno e expetoração crônica no inverno. As alterações na prevalência de ataques de asma, uso de medicação para a asma e febre dos fenos/alergias nasais foram semelhantes, independentemente do historial de tabagismo.

Não houve qualquer evidência de que aqueles que receberam tratamento para a asma, a determinada altura durante o seguimento, tivessem maiores decréscimos na prevalência de pieira do que os que não receberam tratamento. O aumento líquido dos ataques de asma (e de tosse e expetoração crônicas no inverno) ocorreu quase exclusivamente entre os indivíduos que tinham recebido medicação para a asma (apresentado na figura 6, a qual inclui alterações líquidas em todos os sintomas).

DISCUSSÃO

Os adultos que participaram no ECRHS, um estudo de coorte multicêntrico e internacional, revelaram uma menor probabilidade de relatarem a maioria dos sintomas respiratórios não específicos (predominantemente pieira) à medida que envelheceram, ao longo de um período de 20 anos, apesar de, nas mesmas populações e no mesmo período de tempo, se terem verificado aumentos acentuados nos casos de asma, no uso de medicação para a asma e nos casos de febre dos fenos/alergias nasais. Este decréscimo nos sintomas de pieira ao nível de um grupo, que apenas foi observado nos indivíduos que nunca tinham recebido tratamento para a asma, pode ser explicado, provavelmente, pela queda do tabagismo ativo à medida que as coortes envelheceram. As alterações na atopia também podem ter tido um impacto no historial natural de pieira.

As informações sobre a alteração da prevalência de sintomas em populações de adultos, à medida que envelhecem, têm sido limitadas pela relativa escassez de estudos de coorte, de grandes dimensões, de adultos, com repetidas informações detalhadas sobre sintomas respiratórios. A prevalência de pieira, tosse e expetoração aumentou em 900 adultos canadenses, dos 20 aos 69 anos de idade, seguidos ao longo de um período de 10 anos (1993 a 2003).¹⁷ Ao longo de um período semelhante, a prevalência de sintomas respiratórios (pieira, tosse e asma) aumentou em 1000 adultos jovens (dos 16 os 34 anos de idade) ingleses¹⁸ e, na região norte de Itália, a prevalência de asma, rinite alérgica

e expetoração aumentou em cerca de 800 participantes seguidos por um período de 25 anos.¹⁹ Em contraste, no Estudo de Saúde na Pomerânia (SHIP, do inglês *Study of Health in Pomerania*) (Alemanha), que seguiu 3000 adultos, dos 20 aos 79 anos de idade, por um período de cerca de 6 anos (1997/2001–2003/2006), a prevalência de pieira, de «acordar com aperto no peito» e de «acordar com falta de ar» caiu (-0,7%, -1,9% e -1,0%, respetivamente), com algum decréscimo na prevalência de tabagismo (de 27,9% para 25,9%).²⁰ Estudos de coorte como o SHIP²⁰ e outros realizados no Reino Unido,²¹ Noruega²² e Chile²³ mostram que a alteração da prevalência de sintomas respiratórios é fortemente determinada pelos padrões de tabagismo e de cessação tabágica nas populações dos estudos.

Em consonância com isto, as alterações mais notórias na prevalência de sintomas respiratórios foram observadas nos indivíduos que deixaram de fumar. Os decréscimos do tabagismo no seio da coorte refletem alterações nas taxas de tabagismo entre adultos, verificadas na Europa e noutras regiões, ao longo dos últimos anos,²⁴ mas a ligação entre os decréscimos do tabagismo e os decréscimos de sintomas nem sempre foi demonstrada em estudos que utilizaram dados transversais repetidos, em vez de dados longitudinais. Num cenário de taxas de tabagismo em queda, estudos transversais relatam que a prevalência de sintomas respiratórios baixou,^{25–27} manteve-se estável^{28, 29} ou aumentou.^{30–32}

O ECRHS abrange um período de tempo mais longo (20 anos) do que a maioria das coortes respiratórias e contém informações recolhidas em três seguimentos de populações, com prevalências largamente divergentes de sintomas respiratórios, asma e cessação tabágica. Em todos os centros participantes, verificou-se um aumento líquido dos ataques de asma e do uso de medicação para a asma (e dos casos de febre dos fenos/alergias nasais) ao longo dos últimos 20 anos. Este aumento ocorreu entre os indivíduos que receberam tratamento durante o período do estudo, refletindo quer o tratamento em resposta ao desenvolvimento de asma, quer a possibilidade de aumento da gravidade da doença durante o período de seguimento. Com base nos nossos dados, não existe nenhuma evidência de que o decréscimo líquido ao nível da população no que se refere à pieira possa ser atribuído à utilização mais alargada de medicação para a asma. As informações sobre a utilização de medicação recolhidas neste inquérito postal são demasiado limitadas para determinar se as pessoas com asma, que tomavam continuamente medicação diária regular (em particular esteroides inalados) ao longo do seguimento, se tornaram menos sintomáticas ou revelaram uma progressão da doença mais lenta do que as pessoas que tomavam pouca medicação ou de forma irregular. Os doentes que aderem ao tratamento regular têm uma maior probabilidade de obter os melhores resultados, mas o «tratamento regular» não é regular na maioria dos doentes e o tratamento de manutenção na vida real deve ser assumido, para a maioria dos doentes, como sendo intermitente e despoletado pelos sintomas.³³

É interessante notar que mostramos que os decréscimos líquidos nos sintomas de pieira são maiores do que os verificados na febre dos fenos/alergias nasais no início do estudo. Numa subamostra representativa de respondedores ao ECRHS III, verificou-se um decréscimo na sensibilidade a IgE específica no soro – em particular a ácaros do pó doméstico e gatos.³⁴ Foram menos as evidências de decréscimos na sensibilidade a gramineas e, consistente com isto, no presente estudo demonstramos aumentos líquidos substanciais na prevalência de febre dos fenos/alergias nasais autorrelatadas. As possíveis interpretações das nossas observações incluem (1) alguns dos indivíduos com sintomas de febre dos fenos/alergias nasais no início do estudo tornaram-se menos atópicos, com menos sintomas de pieira e (2) os indivíduos com febre dos fenos/alergias nasais no início do estudo receberam tratamento eficaz para essas afe-

Quadro 3 Alteração líquida da prevalência (%) de pieira, asma e alergias nasais/febre dos fenos (prevalência no ECRHS III menos prevalência no ECRHS I) (ajustada para não resposta) por equações de estimativa generalizada e combinada por meta-análise de efeitos aleatórios entre países e estratificada por sexo, idade no início do estudo, presença de febre dos fenos/alergias nasais no início do estudo, tratamento para a asma e estado de tabagismo

	Pieira	Pieira – sem constipação	Pieira com falta de ar	Ataque de asma	Medicação para asma	Febre dos fenos/alergias nasais
Sexo						
Masculino	-2,6 (-4,2 a -1,1)	-1,7 (-3,0 a -0,4)	0,2 (-0,9 a 1,3)	0,2 (-0,5 a 0,9)	2,5 (1,7-3,4)	2,3 (0,5-4,0)
Feminino	-1,9 (-3,6 a -0,3)	-1,3 (-2,6 a -0,1)	0,2 (-0,5 a 0,8)	0,0 (0,0 - 0,0)	3,9 (2,8-5,0)	3,7 (2,0-5,4)
Grupo etário						
<35	-2,6 (-4,1 a -1,1)	-1,8 (-3,1 a -0,6)	0,9 (-0,4 a 2,2)	0,9 (0,2-1,5)	3,0 (2,2-3,8)	3,9 (2,5-5,3)
(Início do estudo)	-1,9 (-3,5 a -0,4)	-1,0 (-2,2 a 0,3)	-0,2 (-0,6 a 0,2)	0,2 (-0,5 a 0,9)	3,9 (2,7-5,2)	0,8 (-0,7-2,2)
Alergias nasais*	-1,5 (-2,9 a 0,0)	-0,3 (-1,6 a 1,1)	1,8 (0,9-2,7)	1,2 (0,8-1,7)	3,7 (2,8-4,6)	-
Sim	-6,1 (-9,4 a -2,9)	-5,7 (-8,3 a -3,2)	-3,7 (-6,7 a -0,7)	-1,5 (-3,1 a 0,1)	3,5 (1,6-5,4)	-
Nunca	-0,1 (-2,2 a 1,9)	0,6 (-1,2 a 2,3)	0,4 (-0,9 a 1,8)	0,2 (-0,6 a 0,9)	3,4 (2,1-4,7)	2,1 (-0,3 a 4,5)
Tabagismo						
Ex-fumador -> Ex-fumador	5,3 (-4,1 a 14,7)	-0,1 (-2,2 a 2,0)	-0,6 (-2,6 a 1,5)	0,8 (-0,9 a 2,5)	2,4 (1,1-3,7)	3,1 (0,6-5,6)
Fuma atualmente -> Ex-fumador	-12,2 (-16,0 a -8,5)	-7,4 (-11,4 a -3,3)	0,6 (-1,8 a 3,0)	1,1 (-0,4 a 2,7)	5,1 (1,8-7,4)	3,8 (0,4-7,2)
Fuma atualmente -> Fuma atualmente	1,0 (-2,6 a 4,7)	0,0 (-3,7 a 3,7)	2,5 (-0,4 a 5,4)	3,3 (-0,8 a 7,4)	4,6 (1,8-7,4)	3,8 (-0,9-8,6)
Nunca	-2,9 (-4,1 a 1,7)	-1,6 (-2,9 a -0,4)	0,3 (-0,6 a 1,2)	-0,0 (-0,3 a 0,3)	-	2,7 (1,6-3,9)
Medicação para asma	0,8 (-3,9 a 5,5)	-1,4 (-7,3 a 4,5)	6,6 (-2,9 a 16,1)	4,6 (0,2-9,0)	-	1,5 (-2,5-5,6)

* Meta-análises realizadas por país para permitir comparação de grupos. Números apresentados em negrito se $p < 0,05$. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

ções nasais, levando a uma melhoria nos sintomas respiratórios. Os nossos achados não contrariam as observações iniciais no ECRHS,³⁵ que revelavam que a febre dos fenos constitui um fator de risco para o desenvolvimento de asma pela primeira vez, mas podem refletir um menor impacto dos sintomas de pieira nas pessoas com febre dos fenos/alergias nasais à medida que envelhecem.

Está planeada a investigação mais aprofundada destas observações no seio da amostra do ECRHS, com informações clínicas detalhadas, informações sobre tratamentos e medições em série da sensibilidade (n~3500). Tal análise será complicada pelo facto de os aumentos na prevalência de febre do feno/alergias nasais serem maiores em pessoas nascidas mais recentemente. Observámos isto no seguimento de 10 anos e é consistente com a observação de aumentos relacionados com a coorte na prevalência de IgE específica no soro a pólenes de gramíneas, na coorte do ECRHS.³⁴ Adicionalmente, as nossas observações têm de ser consideradas utilizando todas as informações disponíveis, obtidas em avaliações clínicas, e tendo em conta o espectro completo de sintomas respiratórios. Neste relatório, relatámos alguns dados obtidos nestas entrevistas clínicas que demonstram pequenos aumentos, não significativos, na prevalência de tosse crónica no inverno e de expetoração crónica no inverno, de magnitude muito inferior à verificada nos aumentos da prevalência de ataques de asma ou de uso de medicação.

Tal como sucede com todas as coortes, o ECRHS apresenta algumas evidências de perda sistemática para o seguimento. Utilizámos procedimentos de ponderação por forma a ter em conta a não resposta e as nossas principais observações são observadas de forma consistente em todos os centros, independentemente das taxas de resposta subjacentes. Parece ser improvável que o enviesamento sistemático na perda para o seguimento possa ser responsável pelos padrões que observámos.

Centrámo-nos nas alterações em termos de prevalência, em vez de nas taxas de incidência e remissão atuais. A prevalência da doença é de relevância direta quando se avalia o impacto de doenças crónicas em populações. Adicionalmente, as taxas de incidência e remissão podem sofrer enviesamento devido a erros de medição quer no início do estudo, quer no seguimento, com uma percentagem desconhecida de participantes do estudo a relatar sintomas quando não os tem (falsos positivos) ou a negar sintomas quando os tem (falsos negativos). Mesmo que seja pequeno, este erro de medição pode dar origem a taxas de incidência e remissão erradamente elevadas.³⁶ Por conseguinte, utilizámos GEE para calcular alterações na prevalência de sintomas/doença na população, tal como fizemos em trabalhos anteriores¹ e como outros fizeram ao trabalhar com dados de sintomas respiratórios semelhantes.^{19, 20, 23}

O nosso relatório utiliza informações derivadas de um inquérito postal dirigido a uma grande amostra de adultos, não estando disponíveis informações sobre outros determinantes relevantes de alterações na prevalência de sintomas respiratórios (por exemplo, índice de massa corporal). Estão em curso análises que utilizam informações obtidas em avaliações clínicas detalhadas e incorporam outros fatores de risco, mas, inevitavelmente, essas análises serão baseadas num menor número de participantes.

Em conclusão, o nosso estudo sugere que ao longo dos últimos 20 anos, adultos europeus nascidos entre 1946 e 1970, que envelheceram ao longo dos últimos 20 anos, reduziram o tabagismo e relataram menos sintomas relacionados com pieira. Ao longo do mesmo período, a prevalência de ataques de asma, uso de medicação para a asma e febre dos fenos/alergias nasais aumentou. Ao nível da população, os decréscimos líquidos nos sintomas são explicados pela cessação tabágica. Não podemos excluir que alterações na atopia associadas ao envelhecimento também podem ter contribuído para estes decréscimos.

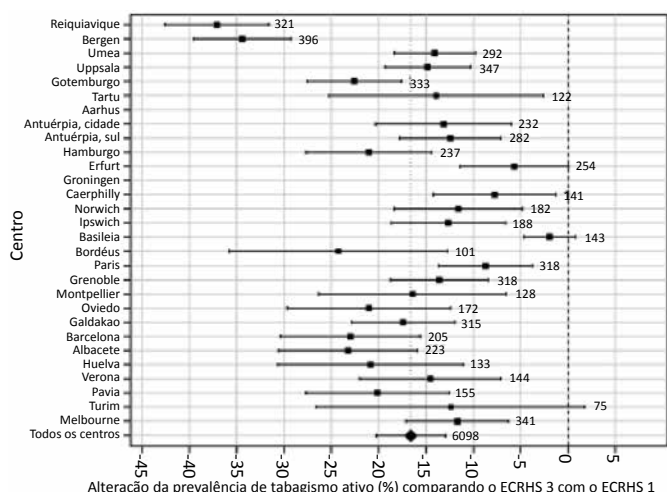


Figura 4 Alteração líquida da prevalência (%) de «Fuma atualmente» (prevalência no ECRHS III menos prevalência no ECRHS I) ajustada para não resposta e estimada por equações de estimativa generalizada em cada centro. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

Afiliações dos autores

¹Population Health and Occupational Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

²MRC-PHE Centre for Environment and Health, Imperial College London, London, UK

³Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, London, UK

⁴Department of Medical Sciences: Respiratory, Allergy and Sleep Research, Uppsala University, Uppsala, Sweden

⁵Division of Respiratory Diseases, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy

⁶Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, Clinical Center, Ludwig Maximilian University, Comprehensive Pneumology Centre Munich, German Centre for Lung Research, Muenchen, Germany

⁷ISGlobal, Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain

⁸Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain

⁹CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

¹⁰Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Spain

¹¹School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

¹²Pulmonary Research Institute at Lung Clinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, Germany

¹³Department of Public Health and Pediatrics, University of Turin, Turin, Italy

¹⁴University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

¹⁵Sorbonne Universités, Paris, France

¹⁶Inserm UMR 1152-Equipe Epidémiologie, Université Paris Diderot, Paris, France

¹⁷Inserm-UT219 Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux University, Bordeaux, France

¹⁸INSERM, IAB, Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, Grenoble, France

¹⁹Department of Pédiatrie, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble, France

²⁰Department of Respiratory Medicine and Sleep, Landspítali, The National University Hospital of Iceland, Reykjavik, Iceland

²¹Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

²²Tartu University Hospital, Lung Clinic, Estonia, Europe

²³Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

²⁴National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark

²⁵Centre for International Health, University of Bergen, Bergen, Norway

²⁶Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

²⁷Public Health Wales, Cardiff, Wales

²⁸University of Cardiff, Cardiff, Wales

²⁹Department of Epidemiology and Social Medicine (ESOC), Faculty of Medicine and Health Sciences, StatUA Statistics Centre, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

³⁰Respiratory and Allergy Clinical Unit, University Hospital Complex, Huelva, Spain

³¹Department of Respiratory, Galdakao Hospital, Galdakao, Spain

³²Servicio Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Spain

³³Public Health and Clinical Medicine, Occupational and Environmental Medicine, University of Umea, Umea, Sweden

³⁴Department Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

³⁵Department of Epidemiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

³⁶Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario, Albacete, Spain

³⁷Facultad de Medicina Albacete, University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain

³⁸Unit of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Diagnostics and Public Health, University of Verona, Verona, Italy

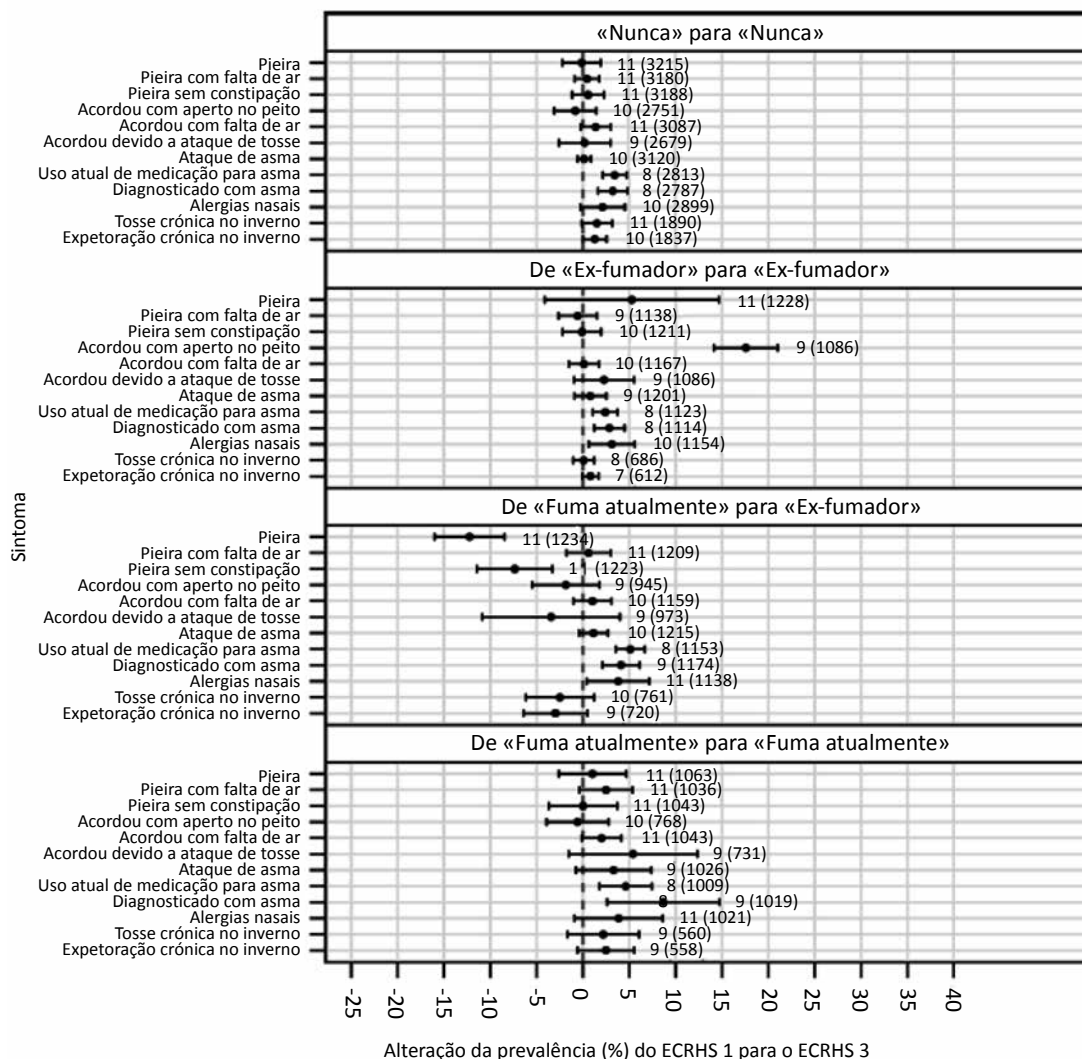


Figura 5 Alteração líquida da prevalência (%) de sintomas (prevalência no ECRHS III menos prevalência no ECRHS I) ajustada para não resposta e estimada por equações de estimativa generalizada estratificadas por historial de tabagismo. Para cada análise, verificam-se algumas diferenças nos números dos países, dado as informações sobre o historial de tabagismo diferirem em alguns centros. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

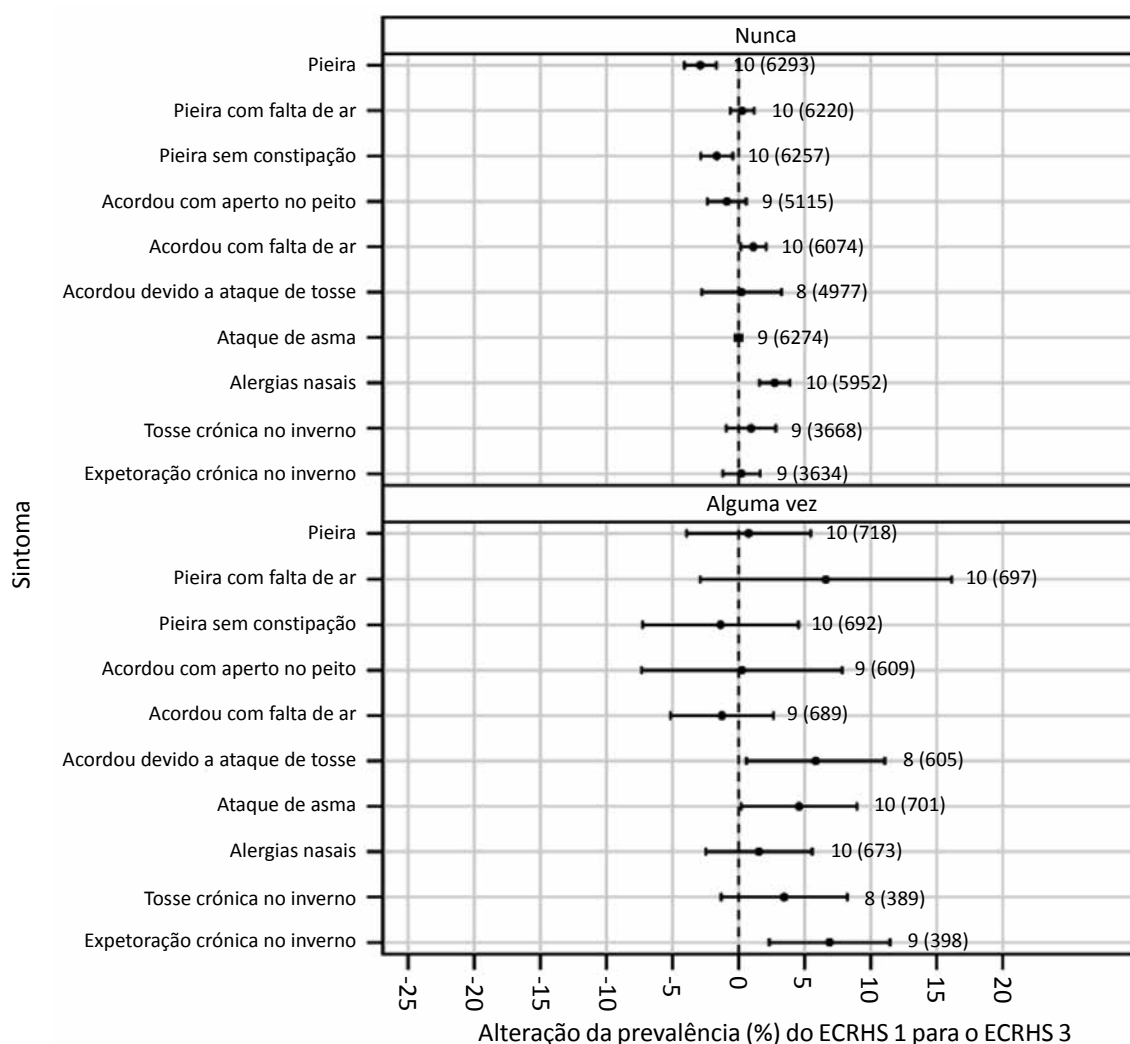


Figura 6 Alteração líquida da prevalência (%) de sintomas (prevalência no ECRHS III menos prevalência no ECRHS I) ajustada para não resposta e estimada por equações de estimativa generalizada estratificadas por uso de medicação para a asma. ECRHS, Estudo sobre a Saúde Respiratória na Comunidade Europeia.

Contribuições Todos os autores contribuíram para a concepção ou desenho do ECRHS, para a aquisição, análise ou interpretação dos dados do ECRHS e contribuíram para a redação e revisão do manuscrito.

Financiamento ECRHS I: The coordination of ECRHS I was supported by the European Commission. The following grants helped fund the local studies. Australia: Asthma Foundation of Victoria, Allen and Hanbury's, Belgium: Belgian Science Policy Office, National Fund for Scientific Research, Denmark: Aarhus (R Dahl, M Iversen), Estonia: Estonian Science Foundation, grant no. 1088, France: Ministère de la Santé, Glaxo France, Institut Pneumologique d'Aquitaine, Contrat de Plan Etat-Région Languedoc- Roussillon, CNMAT S, CNMRT (90MR/10, 91AF/6), Ministre délégué de la santé, RNSP, France; GSF, Germany: Bundes minister für Forschung und Technologie, Greece: The Greek Secretary General of Research and Technology, Fisons, Astra and Boehringer- Ingelheim; Italy: Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, CNR, Regione Veneto grant RSF no. 381/05.93, Netherlands Dutch Ministry of Wellbeing, Public Health and Culture and the Netherlands Asthma Foundation, Norway: Norwegian Research Council project no. 101422/310; Portugal: Glaxo Farmacêutica Lda, Sandoz Portuguesa, Spain: Fondo de Investigación Sanitaria (#91/0016-060-05/E, 92/0319 and #93/0393), Hospital General de Albacete, Hospital General Juan Ramón Jiménez, Dirección Regional de Salud Pública (Consejería de Sanidad del Principado de Asturias), CIRIT (1997 SGR 00079) and Servicio Andaluz de Salud; Sweden: The Swedish Medical Research Council, the Swedish Heart Lung Foundation, the Swedish Association against Asthma and Allergy; Switzerland: Swiss National Science Foundation grant 4026- 28099; UK: National Asthma Campaign, British Lung Foundation, Department of Health, South Thames Regional Health Authority. ECRHS II: The coordination of ECRHS II was supported by the European Commission. The following grants helped fund the local studies. Australia: National Health and Medical Research Council, Belgium: Antwerp: Fund for Scientific Research (grant code, G.0402.00), University of Antwerp, Flemish Health Ministry; Estonia: Tartu Estonian Science Foundation grant no. 4350, France: (All) Programme Hospitalier de Recherche Clinique—Direction de la Recherche Clinique (DRC) de Grenoble 2000 number 2610, Ministry of Health, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Direction Générale de la Santé, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, Bordeaux: Institut Pneumologique d'Aquitaine; Grenoble: Comité des Maladies Respiratoires de l'Isère Montpellier: Aventis (France), Direction Regionale des Affaires Sanitaires et Sociales Languedoc-Roussillon; Paris: Union Chimique Belge-Pharma (France), Aventis (France), Glaxo France, Germany: Erfurt GSF—National Research Centre for Environment and Health, Deutsche Forschungsgemeinschaft (grant code, FR1526/1-1), Hamburg: GSF—National Research Centre for Environment and Health, Deutsche Forschungsgemeinschaft (grant code, MA 711/4-1), Iceland: Reykjavik, Icelandic Research Council, Icelandic University Hospital Fund; Italy: Pavia GlaxoSmithKline Italy, Italian Ministry of University and Scientific and Technological Research (MURST), Local University Funding for Research 1998 and 1999; Turin: Azienda Sanitaria Locale 4 Regione Piemonte (Italy), Azienda Ospedaliera Centro Traumatologico Ospedaliero/Centro Traumatologico Ortopedico—Istituto Clinico Ortopedico Regina Maria Adelaide Regione Piemonte Verona: Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (MURST), Glaxo Wellcome SPA, Norway: Bergen: Norwegian Research Council, Norwegian Asthma and Allergy Association, Glaxo Wellcome AS, Norway Research Fund; Spain: Fondo de Investigación Sanitaria (grant codes, 97/0035-01, 99/0034- 01 and 99/0034 02), Hospital Universitario de Albacete, Consejería de Sanidad; Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Public Health Service (grant code, R01 HL62633-01), Fondo de Investigaciones Sanitarias (grant codes, 97/0035-01, 99/0034-01 and 99/0034-02), Consell Interdepartamental de Recerca i Innovació Tecnològica (grant code, 1999SGR 00241), Institut de Salut Carlos III; Red de Centros de Epidemiología y Salud Pública, C03/09, Red de Bases moleculares y fisiológicas de las Enfermedades Respiratorias,

C03/011, and Red de Grupos Infancia y Medio Ambiente G03/176; Huelva: Fondo de Investigaciones Sanitarias (grant codes, 97/0035-01, 99/0034-01 and 99/0034-02); Galdakao: Basque Health Department Oviedo: Fondo de Investigaciones Sanitaria (97/0035-02, 97/0035, 99/0034-01, 99/0034-02, 99/0034-04, 99/0034-06, 99/350, 99/0034-- 07), European Commission (EU-PEAL PL01237), Generalitat de Catalunya (CIRIT 1999 SGR 00214), Hospital Universitario de Albacete, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR R01 HL62633-01), Red de Centros de Epidemiología y Salud Pública (C03/09), Red de Bases moleculares y fisiológicas de las Enfermedades Respiratorias (C03/011) and Red de Grupos Infancia y Medio Ambiente (G03/176); Göteborg, Sweden: Göteborg, Umeå, Uppsala: Swedish Heart Lung Foundation, Swedish Foundation for Health Care Sciences and Allergy Research, Swedish Asthma and Allergy Foundation, Swedish Cancer and Allergy Foundation, Swedish Council for Working Life and Social Research (FAS), Switzerland: Basel Swiss National Science Foundation, Swiss Federal Office for Education and Science, Swiss National Accident Insurance Fund; UK: Ipswich and Norwich: Asthma UK (formerly known as National Asthma Campaign). ECRHS III: The coordination of ECRHS III was supported by the Medical Research Council (grant no. 92091). The following grants helped fund the local studies. Australia: National Health and Medical Research Council, Belgium: Antwerp South, Antwerp City: Research Foundation Flanders (FWO), grant code G.0.410.08.N.10 (both sites), Estonia: Tartu-SF0180060s09 from the Estonian Ministry of Education. France: (All) Ministère de la Santé. Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) National 2010. Bordeaux: INSERM U897 Université Bordeaux Segalen, Grenoble: Comité Scientifique AGIR adom 2011. Paris: Agence Nationale de la Santé, Région Ile de France, domaine d'intérêt majeur (DIM) Germany : Erfurt: German Research Foundation HE 3294/10-1, Hamburg: German Research Foundation MA 711/6-1, NO 262/7-1, Iceland: Reykjavik, The Landspítali University Hospital Research Fund, University of Iceland Research Fund, ResMed Foundation, California, USA, Orkuveita Reykjavíkur (Geothermal plant), Vegagerðin (The Icelandic Road Administration, ICERA). Italy: All Italian centres were funded by the Italian Ministry of Health, Chiesi Farmaceutici SpA. In addition, Verona was funded by Cariverona Foundation, Education Ministry (MIUR). Norway: Norwegian Research council grant no 214123, Western Norway Regional Health Authorities grant no 911631, Bergen Medical Research Foundation. Spain: Fondo de Investigación Sanitaria (PS09/02457, PS09/00716, PS09/01511, PS09/02185, PS09/03190), Servicio Andaluz de Salud , Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR 1001/2010); Sweden: All centres were funded by The Swedish Heart and Lung Foundation, The Swedish Asthma and Allergy Association, The Swedish Association against Lung and Heart Disease. Fondo de Investigación Sanitaria (PS09/02457), Barcelona: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/00716), Galdakao: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 09/01511), Huelva: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/02185), and Servicio Andaluz de Salud Oviedo: Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PS09/03190). Sweden: All centres were funded by The Swedish Heart and Lung Foundation, The Swedish Asthma and Allergy Association, The Swedish Association against Lung and Heart Disease. Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare (FORTE) Göteborg : Also received further funding from the Swedish Council for Working Life and Social Research. Umeå also received funding from Vasterbotten County Council ALF grant. Switzerland: The Swiss National Science Foundation (grant nos 33CSO-134276/1, 33CSO-108796, 3247BO-104283, 3247BO-104288, 3247BO-104284, 3247-065896, 3100-059302, 3200-052720, 3200-042532, 4026-028099). The Federal Office for Forest, Environment and Landscape, The Federal Office of Public Health, The Federal Office of Roads and Transport, The Canton's Government of Aargau, Basel-Stadt, Basel-Land, Geneva, Luzern, Ticino, Valais and Zurich, the Swiss Lung League, the Canton's Lung League of Basel Stadt/Basel, Landschaft, Geneva, Ticino, Valais and Zurich,

SUVA, Freiwillige Akademische Gesellschaft, UBS Wealth Foundation, Talecris Biotherapeutics GmbH Abbott Diagnostics, European Commission 018996 (GABRIEL), Wellcome Trust WT 084703MA, UK: Medical Research Council (grant no 92091). Support was also provided by the National Institute for Health Research through the Primary Care Research Network.

Conflito de interesses Nada a declarar

Consentimento do doente Obtido

Aprovação ética Vários organismos em toda a Europa em três ocasiões.

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

Nota de autor Scientific teams: ECRHS I Coordinating Centre (London): PB, S Chinn, C Luczynska†, DJ, E Lai. Project Management Group: PB (Project leader-UK) S Chinn (UK), C Luczynska † (UK), DJ (UK), P Vermeire † (Antwerp), H Kesteloot (Leuven), J Bousquet (Montpellier), D Nowak (Hamburg), J Prichard † (Dublin), RdMt (Verona), B Rijkken (Groningen), JMA (Barcelona), J Sunyer (Barcelona), J Alves (Oporto), G Boman (Uppsala), N Nielsen (Copenhagen), P Paoletti (Pisa). Participating Centres: Australia: Melbourne (MJA, J Kutin), Belgium: Antwerp South, Antwerp Central (P Vermeire, F van Bastelaer) Estonia: Tartu (R. J. Ø gi), France: Bordeaux (A. Taytard) Grenoble (IP, C Pison), Paris (F Neukirch, R Liard) Montpellier (J Bousquet, J Knani), Germany: Erfurt (H-E Wichmann, JH) Hamburg (H Magnusson, D Nowak), Iceland: Reykjavik (TG, D Gislason) Italy: Pavia (A Marinoni, I Cerveri) Turin: (M Bugiani, C Bucca, C Romano) Verona: (RdMt, L Cascio, C Campello) Netherlands: Groningen (J Droste, M Kerkhof) Norway: Bergen (A Gulsvik, E Omenaas) Spain: Albacete (J Martinez-Moratalla, E Almar, A Mateos, M Arévalo, A Sánchez, M Vizcaya, X Aguilar, A Teixidó) Barcelona (JMA, M Kogevinas, J Sunyer, F Burgos, J Castellsagüé, J Roca, JB Soriano, A Tobias) Galdakao: N Muñozguren, J Ramos González, A Capelastegui) HKIYA v1.08.084 © Exeter Premedia Services (2015)uelva: (J Maldonado Pérez AP-V, J Sánchez) Oviedo (J Quiros, I Huerta, F Payo) Sweden: Göteborg (N Lindholm, P Plaschke) Uppsala: (G Boman, CJ, E Björnsson) Umeå (L Rosenhall, E Normann B Lundbäck) Switzerland: Basel (U Ackermann- Liebrich, N Künzli, A Perruchoud) UK: Caerphilly (M Burrt, J Layzell) Ipswich (B Hall) Norwich (B Harrison). ECRHS II Coordinating Centre (London): PB, S Chinn, C Luczynska†, DJ, J Knox. Project Management Group: PB (Project leader-UK) S Chinn (UK), C Luczynska † (UK), DJ (UK), P Vermeire † (Antwerp), J Bousquet (Montpellier), JH (Erfurt), M Wjst (Munich) RdMt (Verona), JMA (Barcelona), J Sunyer (Barcelona) CJ (Uppsala), U Ackermann- Liebrich (Basel), N Kuenzli (University of Basel, and University of Southern California, Los Angeles, USA); F Neukirch (Paris) Participating Centres: Australia: Melbourne (MA, E H Walters, J Raven), Belgium: Antwerp South, Antwerp Central (P Vermeire, JW, M van Sprundel, V Nelen) Estonia: Tartu (R J Ø gi, A Soon), France: Bordeaux (A Taytard, CR), Grenoble (IP, J Ferran-Quentin), Paris (F Neukirch, BL, R Liard, M Zureik) Montpellier (J Bousquet, PJ Bousquet), Germany: Erfurt (JH, M Wjst, C Frye, J Meyer) Hamburg (H Magnusson, D Nowak), Iceland: Reykjavik (TG, E Björnsson, D Gislason, K B Jörundsdóttir) Italy: Pavia (A Marinoni, S Villani, M Ponzio, F Frigerio, M Comelli, M Grassi, I Cerveri, AC) Turin: (RB, M Bugiani, P Piccioni, E Caria, A Carosso, E Migliore, G Castiglioni) Verona: RdMt, G Veriato, E Zanolin, SA, A Poli, V Lo Cascio, M Ferrari, I Cazzoletti) Netherlands: Groningen (M Kerkhof) Norway: Bergen (A Gulsvik, E Omenaas, CS, B Laerum) Spain: Albacete (JM-MR, E Almar, M Arévalo, C Boix, G González, J M Ignacio García, J Solera, JDMIán) Barcelona (JMA, J Sunyer, M Kogevinas, JPZ, X Basagaña, A Jaen, F Burgos, C Acosta) Galdakao: (N Muñozguren, J Ramos, IU, U Aguirre) Huelva: (J Maldonado, AP-V, J L Sanchez) Oviedo (F Payo, I Huerta, A de la Vega, L Palenciano, J Azofra, A Cañada) Sweden: Göteborg (K. Toren, L Lillienberg, A C Olin, B Balder, A Pfeifer-Nilsson, R Sundberg) Uppsala: (CJ, G Boman, D Norback, G Wieslander, M Gunnbjörnsdóttir) Umeå (E Normann, M Soderberg, K A Franklin, B Lundback, BF, L Nystrom) Switzerland: Basel (N Künzli, B Dibbert, M Hazenkamp, M Brutsche, U Ackermann-Liebrich) UK: Caerphilly (M Burrt, J Layzell) Ipswich (DJ, R Hall, D Seaton) Norwich (DJ, B Harrison). ECRHS III Coordinating Centre (London): DJ, PB, M Tumilty, J PottsProject Management Group: DJ (UK), PB (UK), JH (Erfurt), RdMt (Verona), JMA (Barcelona) CJ (Uppsala), K Toren (Goteburg), T Gislason (Iceland) T Rochat (Basel), Bleyneart (Paris) CS (Bergen) JW (Antwerp) JPZ (Barcelona) Australia: Melbourne (MA, G Benke, S Dharmage, B Thompson, S Kaushik, M Matheson) Belgium: South Antwerp & Antwerp City (JW, H Bentouhami, V Nelen) Estonia: Tartu (R J Ø gi, H Orru) France: Bordeaux (CR, P O Girodet) Grenoble (IP, V Siroux, J Ferran, J L Cracowski) Montpellier (PD, A Bourdin, I Vachier) Paris (BL, D Soussan, D Courbon, C Neukirch, L Alavoine, X Duval, I Poirier) Germany: Erfurt (JH, E Becker, G Woelke, O Manuwald) Hamburg (H Magnusson, D Nowak, A-MK), Iceland: Reykjavik (TG, B Benediktsdóttir, D Gislason, E S Arnardóttir, M Clausen, G Gudmundsson, L Gudmundsdóttir, H Palsdóttir, K Olafsdóttir, S Gizmundsdóttir, K Bara-Jörundsdóttir), Italy: Pavia (I Cerveri, AC, A Grosso, F Albicini, E Gini, E M Di Vincenzo, V Ronzoni, S Villani, F Campanella, M Gnesi, F Manzoni, L Rossi, O Ferraro) Turin: (M Bugiani, RB, P Piccioni, R Tassinari, V Bellisario, G Trucco) Verona: (RdMt, SA, L Calciano, L Cazzoletti, M Ferrari, A M Fratta Pasini, F Locatelli, P Marchetti, A Marcon, E Montoli, G Nguyen, M Olivieri, C Papadopoulou, C Posenato, G Pesce, P Vallerio, G Veriato, E Zanolin), Netherlands: Groningen (HMB), Norway: (CS, E Omenaas, A Johannessen, T Skorge, F Gomez Real) Spain: Albacete (JM-MR, E Almar, A Mateos, S García, A Núñez, P López, R Sánchez, E Mancebo) Barcelona: (JMA, JPZ, J García-Aymerich, M Kogevinas, X Basagaña, A E Carsin, F Burgos, C Sanjuas, S Guerra, B Jacquemin, P Davd and Galdakao: N Muñozguren, IU, U Aguirre, S Pascual) Huelva: (J Antonio Maldonado, AP-V, J Luis Sánchez, L Palacios, Oviedo: (F Payo, I Huerta, N Sánchez, M Fernández, B Robles) Sweden: Göteborg (K Toren, M Holm, J-L Kim, A-C Olin, A Dahlman-Högglund), Umeå (BF, L Braback, L Modig, B Järnholm, H Bertilsson, K A Franklin, C Wahlgreen) Uppsala: (B Andersson, D Norback, U Spetz Nystrom, G Wieslander, G M Bodinaa Lund, KNisser), Switzerland: Basel (NMP-H, N Künzli, D Stolz, C Schindler, T Rochat, J M. Gaspoz, E Zemp Stutz, M Adam, C Autenrieth, I Curjuric, J Dratva, A Di Pasquale, R Ducret- Stich, E Fischer, L Grize, A Hensel, D Keidel, A Kumar, M Imboden, N Maire, A Mehta, H Phuleria, M Ragetti, M Ritter, E Schaffner, G A Thun, A Ineichen, T Schikowski, M Tarantino, M Tsai, UK: London (PB, DJ, S Kapur, RN, J Potts), Ipswich: (DJ, M Tumilty, N Innes) Norwich: (DJ, M Tumilty, A Wilson).

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

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

REFERÊNCIAS

- Chinn S, Jarvis D, Burney P, et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2004;59:646–51.
- Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:675–82.
- Miedinger D, Chhajed PN, Karli C, et al. Respiratory symptoms and smoking behaviour in Swiss conscripts. *Swiss Med Wkly* 2006;136:659–63.
- Amigo H, Oyarzun MG, Bustos P, et al. Respiratory consequences of light and moderate smoking in young adults in Chile. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:744–9.
- Frank P, Morris J, Hazell M, et al. Smoking, respiratory symptoms and likely asthma in young people: evidence from postal questionnaire surveys in the Wythenshawe Community Asthma Project (WYCAP). *BMC Pulm Med* 2006;6:10.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–60.
- European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687–95.
- European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071–9.
- Janson C, Anto JM, Burney P, et al. The ECRHS: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001;18:598–611.
- Hardin J, Hilbe J. Generalized Estimating Equations. Boca Raton, USA: Chapman & Hall/CRC, 2003.
- Newson R. Sensible parameters for univariate and multivariate splines. *Stata J* 2012;12:479–504.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
- Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. *Journal of the American Statistical Association* 1987;82:387–94.
- Stata. Stata Statistical Software: release 12 version. College Station, Texas, USA: StataCorp, 2011.
- Janson C, Künzli N, de Marco R, et al. Changes in active and passive smoking in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2006;27:517–24.
- Karunanayake CP, Rennie DC, Pahwa P, et al. Predictors of respiratory symptoms in a rural Canadian population: a longitudinal study of respiratory health. *Can Respir J* 2011;18:149–53.
- Frank PI, Hazell ML, Morris JA, et al. A longitudinal study of changes in respiratory status in young adults, 1993–2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:338–43.
- Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med* 2016;110:58–65.
- Schäper C, Gläser S, Obst A, et al. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population &x2013;longitudinal results from the SHIP database. *J Asthma* 2010;47:860–4.
- Butland BK, Strachan DP. Asthma onset and relapse in adult life: the british 1958 birth cohort study. *annals of allergy, Asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2007;98:337–43.
- Eagan TML, Gulsvik A, Eide GE, et al. Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study. *Eur Respir J* 2004;23:589–94.
- Garcia-Larsen V, Potts JF, Del Gaudio S, et al. Changes in symptoms of asthma and rhinitis by sensitization status over ten years in a cohort of young Chilean adults. *BMC Pulm Med* 2016;16:116.
- OECD. Health at a glance: Europe. OECD Publishing, 2012.
- Lötvall J, Ekerljung L, Rönmark EP, et al. West Sweden Asthma Study: prevalence trends over the last 18 years argues no recent increase in asthma. *Respir Res* 2009;10:94.
- Bjerg A, Ekerljung L, Middelved R, et al. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA'LEN surveys. *PLoS One* 2011;6:e16082.
- Kim SY, Jung JY, Park MS, et al. Increased prevalence of self-reported asthma among Korean adults: an analysis of KNHANES I and IV data. *Lung* 2013;191:281–8.
- Ekerljung L, Andersson A, Sundblad BM, et al. Has the increase in the prevalence of asthma and respiratory symptoms reached a plateau in Stockholm, Sweden? *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:764–71.
- Kainu A, Pallasahti P, Piirilä P, et al. Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Prim Care Respir J* 2013;22:64–71.
- Brogger J, Bakke P, Eide GE, et al. Long-term changes in adult asthma prevalence. *Eur Respir J* 2003;21:468–72.
- James AL, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Changes in the prevalence of asthma in adults since 1966: the Busseton health study. *Eur Respir J* 2010;35:273–8.
- de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012;39:883–92.
- Bateman ED. Treatment adherence in asthmatic patients: the last frontier? *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1269–70.
- Amaral AF, Newton RB, Abramson MJ, et al. Changes in IgE sensitization and total IgE levels over 20 years of follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1788–95.
- Shaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049–57.
- Magder LS, Hughes JP. Logistic regression when the outcome is measured with uncertainty. *Am J Epidemiol* 1997;146:195–203.

Inspire. Respire

BASTA UM SIMPLES GESTO PARA MUDAR TUDO.

- 24 horas eficácia¹
- Comodidade posológica¹

Referência: 1. RCM Revinty, junho 2016



INNOVIVA

Bial
Respirar

TOMA
ÚNICA
DIÁRIA¹

24H
EFICÁCIA¹



RV/JUN16/003

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

GIBITER[®] Easyhaler[®]

Budesonida / Formoterol



A. MENARINI PORTUGAL

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